

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30891 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/12, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/327, 31/433, 31/55, 31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07D 277/06, 277/42, 277/82, A61P 43/00, 3/10

さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南三郎 (KAWANAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒336-0024 埼玉県さいたま市根岸2-10-10 Saitama (JP). 彦田匡毅 (HIKOTA, Masataka) [JP/JP]; 〒353-0007 埼玉県志木市柏町2丁目16番19号 Saitama (JP). 松本健 (MATSUMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒336-0011 埼玉県さいたま市高砂3-3-10-1203 Saitama (JP). 荒川健司 (ARAKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0909 埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2-3-2-211 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08803

(22) 国際出願日: 2001年10月5日 (05.10.2001)

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:

特願2000-308528 2000年10月6日 (06.10.2000) JP

特願2000-312562 2000年10月12日 (12.10.2000) JP

特願2001-099251 2001年3月30日 (30.03.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県

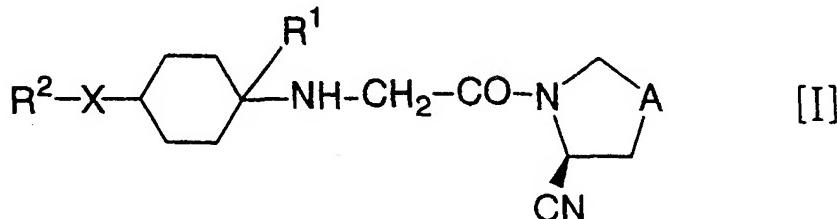
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: ALIPHATIC NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 脂肪族含窒素五員環化合物

A1

WO 02/30891 A1

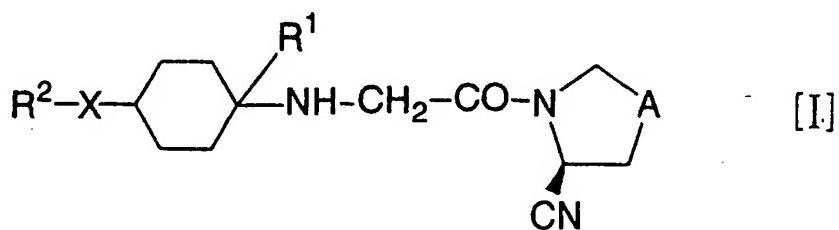


(57) Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I] or pharmaceutically acceptable salts thereof; a process for the preparation of the compounds or the salts; and pharmaceutical compositions containing the compounds or the salts as the active ingredient: [I] wherein A is CH₂- or S-; R¹ is hydrogen, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, or lower alkoxy-lower alkyl; X is N(R³)-, -O-, or CO-; R³ is hydrogen or lower alkyl; and R² is an optionally substituted cyclic group or optionally substituted amino.



(57) 要約:

本発明は、下式〔I〕：



式中、Aは $-CH_2-$ 又は $-S-$ を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N(R³)-、-O-、又は-CO-を表し、

R^3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^2 は(1)置換されていてもよい環式基、又は

(2) 置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩、前記化合物の製造方法並びに前記化合物を有効成分とする医薬組成物を開示する。

明細書

脂肪族含窒素五員環化合物

5 技術分野

本発明は優れたジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害作用を有し、医薬として有用な新規な脂肪族含窒素五員環化合物に関する。

背景技術

10 ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) は、ポリペプチド鎖のN末端からXaa-Pro又はXaa-Ala (Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

15 DPP IV (CD 26とも称される) の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある (Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)。

20 GLP-1 (グルカゴン様ペプチド1) は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され膵臓で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPP IVは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

25 DPP IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能 (impaired glucose tolerance) を改善する。

このため、DPP IV阻害薬は、糖尿病（特に2型糖尿病）等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしく

は増悪されるその他の疾患（過血糖（例えば、食後の過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害）、脂質代謝異常、肥満等）の予防・治療における効果が期待されている。

さらにG L P - 1 の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患（過食、肥満等）の予防・治療における効果も期待される。

また、T細胞表面に存在するD P P I V (CD 2 6) は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化とともに発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このD P P I V (CD 2 6) を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味がもたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のD P P I V (CD 2 6) 陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いD P P I V 活性が検出されている。さらに、D P P I V (CD 2 6) は、H I Vのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

このため、D P P I V (CD 2 6) を阻害する物質は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（A I D S）、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

一方、D P P I V 阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO 9 8 / 1 9 9 9 8 及びWO 0 0 / 3 4 2 4 1 には、D P P I V 阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

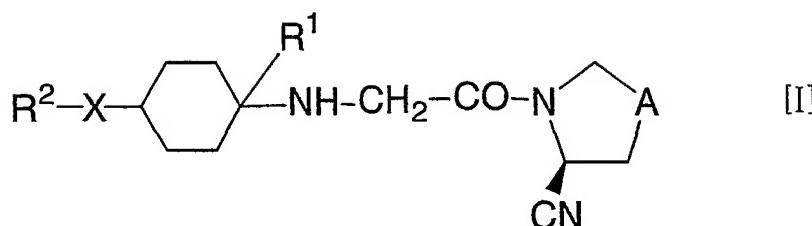
本発明は、優れたD P P I V 阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を提供するものである。

25 発明の開示

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、D P P I V 阻害作用を有する新規な脂肪族含窒素五員環化合物を見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

一般式 [I]



式中、Aは $-CH_2-$ 又は $-S-$ を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

5 Xは $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、又は $-CO-$ を表し、

R³は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R²は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 单環、二環もしくは三環式炭化水素基又は

(ii) 单環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

10 (2)置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の目的化合物[I]には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうる
15 が、本発明はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体（シス体またはトランス体）が存在するが、本発明はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1～6、とりわけ炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げら

れる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕において、R³で表される水素原子又は低級アルキル基の具体例としては、例えば水素原子およびメチル基などがあげられる。
このうち水素原子がより好ましい。

本発明の化合物〔I〕において、R¹で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子が好ましい。

本発明の化合物〔I〕において、R²で表される
「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、
(i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基及び
(ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基が挙げられる。
かかる単環、二環もしくは三環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてもよい、炭素数3～15のものが挙げられる。

単環式炭化水素基としては、炭素数3～7のものが挙げられ、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、などが挙げられる。

二環式炭化水素基としては、炭素数9～11のものが挙げられ、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

三環式炭化水素基としては、炭素数12～15のものが好ましく、具体的には、フルオレニル基、アントリル基、フェナントリル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

単環、二環もしくは三環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和していてもよい、単環、二環もしくは三環式の複素環基が挙げられる。

単環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1

～2個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、

ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

三環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が3個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

ベンゾオキソラノピリミジニル基、β-カルボリニル基、カルバゾリル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

これら環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基）のうち、

- 「(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、
 - (ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、
 - 5 (iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基、または
 - (iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」
- が好ましく、かかる基の具体例としては、
- 10 「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、
 - 15 フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パー
 - 20 ヒドロチアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、
 - 25 キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

このうち、より好ましい具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーキドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられ、さらに好ましい具体例としては、

「ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

また、このうち、とりわけ好ましい具体例としては、

「1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、15 2-イソインドリニル基、1-インドリニル基および2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-2-イル基等」が挙げられる。

R^2 で表される「置換されていてもよい環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基）」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい。

該環式基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち、「A'群置換基」がより好ましい。

本発明の目的化合物〔I〕において、 R^2 で表される「置換されていてもよいアミノ基」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～2個の置換基を有するアミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）であってもよい。

該アミノ基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「B群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「B'群置換基」がより好ましい。

R^2 で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、置換されたア

- ミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）が好ましく、より具体的には、
「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、
低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、
チアゾリル基およびチアジアゾリル基からなる群から選択される同一又は異なる
5 る1～2個の置換基で置換されたアミノ基」が好ましい。このうち、
「（i）低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選
択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基；または
（ii）ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基から選択され
10 る置換基でモノ置換されたアミノ基」がより好ましく、
「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、
低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択され
る同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基」がとりわけ好ましい。
- A群置換基：-----
- 15 A群置換基としては、以下のものが挙げられる：
ハロゲン原子（C1、F、Br等）；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；ヒドロ
キシ基；カルボキシ基；オキシジル基；アミノ基；カルバモイル基；アミノス
ルホニル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；
低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；
20 低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基；
低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基；
低級アルキルチオ基；
低級アルキルスルホニル基；
ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基；
25 ジ低級アルキルアミノカルボキシ基；
アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低
級アルコキシ基、およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換
された低級アルキル基
(置換アミノ基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的に

は例えば後記C群の置換基があげられる。) ;

モノもしくはジ置換アミノ基およびモノもしくはジ置換カルバモイル基
(置換アミノ基又は置換カルバモイル基における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。) ;

5 置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-O-、

10 置換もしくは非置換フェニル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル-O-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニルスルホニル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、

15 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキカルボニル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基(シクロブテニル基等)、

置換もしくは非置換二環式複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-、

20 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-低級アルキル基および

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基

(置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換低級シクロアルケニル基部分、置換二環式複素環基部分、又は置換单環式5～6員複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば、

25 ハロゲン原子(C1、F、Br等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および後記C群置換基の置換基などがあげられる。

また单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、

具体的には

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、

5 チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み5～6員環が2個縮合してなる二環式複素環基が挙げられ、具体的にはイソインドリニル基、インドリニル基などが挙げられる。)。

10 ---A' 群置換基（とりわけ好ましいA群置換基）：-----

より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる：

ハロゲン原子（C1等）；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；カルバモイル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；低級アルコキカルボニル基；低級アルコキシ置換低級アルキル基、

15 モノもしくはジ置換アミノ基（低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基など）、

モノもしくはジ置換カルバモイル基（フェニル置換カルバモイル基など）、
低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル基（フェニル基、ハロフェニル基など）、

20 置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基（フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基など）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基（チエニル基など）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-（ピリミジニルオキシ基、ハロピリミジニルオキシ基など）、

25 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-（ピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基など）。

(上記において各单環式5～6員複素環基部分として、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基等が挙げら

れる。)

-----B群置換基：-----

B群置換基として、以下のものが挙げられる：

- 低級アルキル基；低級アルコキシ置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボ
- 5 ニル置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；カルボキシ低級アルキ
ル基；
- 置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、
- 置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、
- 置換もしくは非置換フェニル基、
- 10 置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基、
- 置換もしくは非置換二環式炭化水素基、
- 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、
- 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基ー低級アルキル基、および
- 置換もしくは非置換二環式複素環基ー低級アルキル基
- 15 (置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換二環式炭化水素
基部分、置換单環式5～6員複素環基部分、又は置換二環式複素環基部分にお
ける置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群置換
基の置換基があげられる。
- 二環式炭化水素基部分としては、炭素数9～11の二環式炭化水素基が挙げ
20 られ、具体的には例えばインダニル基等が挙げられる。
- また、单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄
原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げら
れ、具体的には
- 25 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル
基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、
ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル
基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。
- また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から
選ばれる1～3個の異項原子を含み飽和又は不飽和の5～6員環が2個縮合し

てなる複素環基が挙げられ、具体的には例えばベンゾジオキソラニル基等が挙げられる。)。

-----B'群置換基(より好ましいB群置換基)：-----

より好ましいB群置換基として、以下のものが挙げられる：

- 5 低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

とりわけ好ましいB群置換基として、以下のものが挙げられる：

R^2 がジ置換アミノ基である場合において、

- 10 低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基；および
 R^2 がモノ置換アミノ基である場合において、
 ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

-----C群置換基：-----

- 15 C群置換基として、以下のものが挙げられる：
 低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級シクロアルキルカルボニル基；低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；ジ低級アルキル置換カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基；および
 20 置換もしくは非置換フェニル基、
 置換もしくは非置換フェニル-O-、
 置換もしくは非置換フェニル-CO-、
 置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基、
 置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基、
 25 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、
 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、
 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-(ピリジルオキシ基等)、
 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-(ピリジルカルボニル基等)

および

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基置換アミノ基（ピリジルアミノ基等）

（置換フェニル基部分、又は置換单環式5～6員複素環基部分における置換基
5 はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば

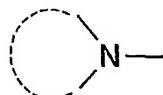
ハロゲン原子（C1、F、Br等）、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、
低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および
低級アルコキカルボニル基などが挙げられる。

また单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原
10 子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、
具体的には

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル
基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、
ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、
15 チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。）

本発明の目的化合物〔I〕において、Xが—N(R³)—又は—O—である
ときのR²としては、置換されていてもよい環式基であるものが好適な例として
挙げられる。

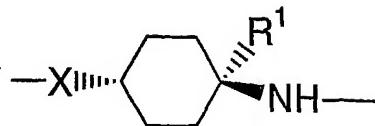
また、本発明の目的化合物〔I〕において、Xが—CO—であるときのR²
20 としては、式：



で表される（1）置換されていてもよい单環、二環もしくは三環式
含窒素複素環基又は（2）置換されていてもよいアミノ基が好適な例として挙
げられる。

また、本発明の目的化合物〔I〕において、
25 〔I〕の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシストrans
異性体のうち、trans型の異性体化合物は、より高いDPPIV阻害活性を得
られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物〔I〕において、

下記部分構造：



を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

特に基Xが-CO-である化合物においてかかるトランス体の優位性が顯著
5 である。

本発明の化合物の一つの化合物群として、化合物〔I〕のうち、
R²が、(1) A群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を
有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環、二環もしくは三
環式炭化水素基 又は (ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、
10 又は

(2) B群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基を有するア
ミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群1)

また、別の化合物群として、化合物〔I〕または前記化合物群1のうち、
R²が、

15 (1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)～
(iv)から選択される基

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子
20 を含む単環式複素環基、および

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を
含み5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基； または

(2) 置換されたアミノ基；

である化合物が挙げられる(化合物群2)。

25 また、前記化合物群2のうち、R²が、

(1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、
フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ

プロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、
 5 フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パー¹⁰
 ヒドロチアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、¹⁵
 キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群3)

また、化合物群3において、より好ましい化合物群として、R²が、
 20 (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または
 25

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群4)

また、化合物群4において、さらに好ましい化合物群として、R²が、

(1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群5)

また、化合物〔I〕のうち、別のより好ましい化合物群として、R²が、

(1) A'群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

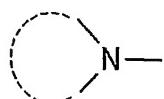
(2) B'群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群6)

また、化合物〔I〕あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、

Xが-N(R³)—又は-O—であるときのR²が置換されていてもよい環式基である化合物群が挙げられる。(化合物群7)

また、化合物〔I〕あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、

Xが-CO-であるときのR²が式：



で表される(1)置換されていてもよい单環、二環もしくは三環式

含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群8)

また、化合物〔I〕あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5、6、7又

は8のうち、より好ましい化合物群として、

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子である化合物群；

5 Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子であり、R²が置換されていてもよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子であり、R²が置換されたアミノ基である化合物群；

10 Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-である化合物群；

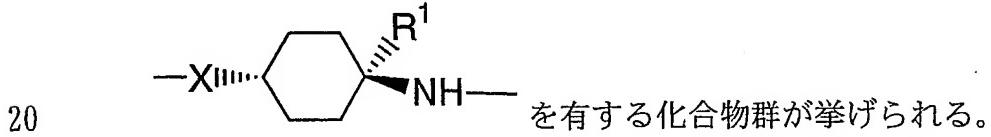
Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子であり、R²が置換され
15 れていてもよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子であり、R²が置換さ
れたアミノ基である化合物群；などが挙げられる。

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、下記部分構造：



また、化合物〔I〕のうち、好ましい具体的な化合物として、以下のような化合物が挙げられる；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

25 (S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)

シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (モルホリノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

5 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (5 - プロモ - 2 - ピリミジエルオキシ) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (5 - ピリミジニルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - メトキシエチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

10 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - イソプロピルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - メチル - N - ブチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

15 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [(S) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (3 - カルバモイルピペリジンカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

20 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2 - イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

25 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [4 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (3 - テノイル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ} アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン；

5 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 2, 6 - ジメチルモルホリノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (5 - ニトロ - 2 - イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (ピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

10 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - カルバモイルピペリジンカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

15 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

20 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - インドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 2 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

25 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [4 - (2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 3, 5 - ジメチル - 4

－ベンジルピペラジン－1－イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S)－2－シアノ－1－[トランス－4－(4－シクロヘキシルカルボニルアミノピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

5 (S)－2－シアノ－1－{トランス－4－[4－(N－フェニルカルバモイル) ピペラジン－1－イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン；

(S)－2－シアノ－1－[トランス－4－(4－エトキシカルボニルピペラジン－1－イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

10 (S)－2－シアノ－1－{トランス－4－[4－(2－チエニル) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン；

(S)－2－シアノ－1－[トランス－4－(1, 1－ジオキソパーヒドロ－1, 4－チアジン－4－イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

15

(R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(5－ニトロ－2－ピリジルアミノ) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；

(R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(5－シアノ－2－ピリジルオキシ) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；

20 (R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；

(R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(2－イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；

25 (R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(モルホリノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；および

(R)－4－シアノ－3－[トランス－4－(ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、D P P I Vの酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒトD P P I Vに対して優

れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ（例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅠなど）の中でD P P I V（すなわち、Ⅳ型のジペプチジルペプチダーゼ）に対して高い選択性を示す。

5 また、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、そのD P P I V阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。

従って、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、D P P I Vに関連する疾患（D P P I Vにより介在される疾患）、すなわち、D P P I Vの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

かかる疾患としては、例えば、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等）、過血糖（例えば、食後の過血糖等）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害等）、肥満、過食、脂質代謝異常（例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等）、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（A I D S）、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病（特に2型糖尿病）の予防又は治療薬として有用である。

20 また本発明の化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。また、薬物動態的に優れた特性（バイオアベイラビリティー、インビトロの代謝安定性（ヒト肝臓ホモジネート中の安定性）、P 4 5 0 阻害作用、蛋白質との結合性など）を示す。

本発明の化合物のD P P I V阻害作用およびそれに基づく薬効（抗血糖効果、25 グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など）は、既知方法もしくはそれらと同等の方法（WO 9 8 / 1 9 9 9 8 ; WO 0 0 / 3 4 2 4 1 ; Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184

頁、1994年）により確認できる。

- 本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、
 5 酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシリ酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。
 10 本発明の目的化合物〔I〕又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

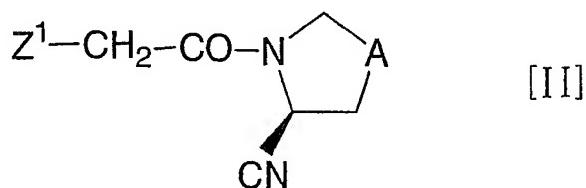
本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の化合物
 15 を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0.0
 20 1～300mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

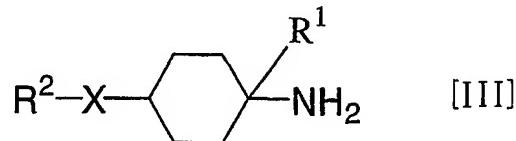
本発明の目的化合物〔I〕は、下記（A法）～（B法）により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

（A法）

25 本発明の目的化合物〔I〕は、一般式〔III〕：



式中、 Z^1 は反応性残基を表し、Aは前記と同一意味を有する、
で示される化合物と、一般式 [III] :



式中、R¹、R²及びXは前記と同一意味を有する、
5 で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容
しうる塩とすることにより製造することができる。

化合物 [III] の塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

10 Z¹の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることができるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

化合物 [I] と化合物 [III] 又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下又は非存在下、適當な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

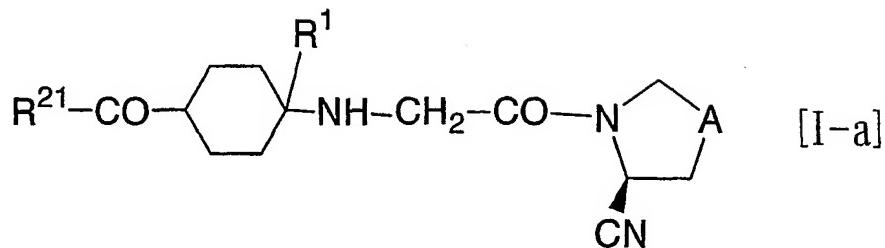
20 本反応は、0～120°C、とりわけ室温～80°Cで好適に進行する。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いることができる。

(B法)

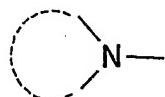
また、本発明の目的化合物 [I] のうち、

一般式 [I-a] :



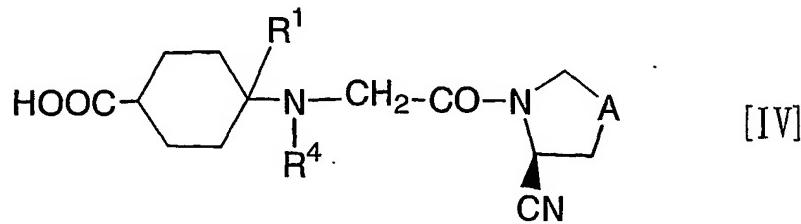
5

式中、R<sup>21</sup>は、式:



で表される（1）置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基、又は（2）置換されていてもよいアミノ基を表し、R¹及びAは前記と同一意味を有する。

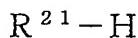
で示される化合物は、一般式 [IV] :



10

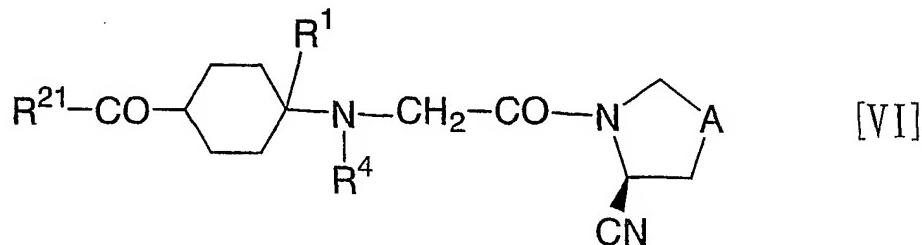
式中、R⁴はアミノ基の保護基を表し、R¹及びAは前記と同一意味を有する。

で示される化合物又はその塩を、一般式 [V] :



15

で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式 [VI] :



式中、R¹、R⁴、R²¹及びAは前記と同一意味を有する。

で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基 (R<sup>4</sup>) を

除去し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

化合物〔IV〕～〔VI〕の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

5 R⁴のアミノ基の保護基としては、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の慣用のアミノ基保護基をいずれも好適に使用できる。

化合物〔IV〕又はその塩と化合物〔V〕又はその塩との反応は、縮合剤の存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

10 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

15 本反応は、0～120℃、とりわけ室温～80℃で好適に進行する。
縮合剤としては、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、クロロギ酸エステル類 (例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル)、カルボニルジイミダゾール等を好適に用いることができる。

20 また反応を促進させるために、塩基 (炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等)や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシスクシンイミドなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

25 引き続き行われる化合物〔VI〕のアミノ基保護基 (R⁴) の除去は、常法により実施できるが、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で酸処理、塩基処理又

は接触還元により実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。
5

本反応は、 $-78 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C} \sim \text{室温}$ で好適に進行する。

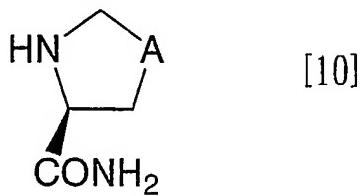
酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタヌルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を好適に用いることができる。

10 塩基としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、
15 N-メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）等を好適に用いることができる。

接触還元反応は、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を好適に用いることにより実施できる。

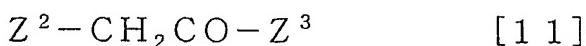
本発明の原料化合物 [I I] は、例えば、国際公開特許WO 98/1999
20 8、WO 00/34241、後記参考例（参考例1または2）などに記載の方法に準じて製造することができる。

例えば、化合物 [I I] は、一般式 [10] :



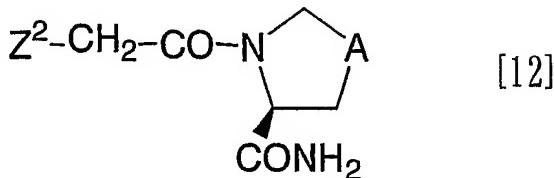
式中、Aは前記と同一意味を有する、

25 で示される化合物と、一般式 [11] :



式中、 Z^2 及び Z^3 は同一でも又は異なっていてもよい反応性残基を表す。

で示される化合物とを脱酸剤（例えば、トリエチルアミン等）の存在下、反応させ、一般式 [12] :



5

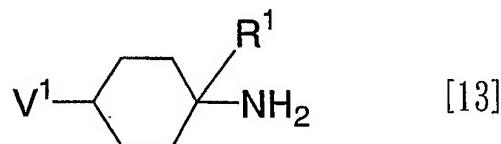
式中、 Z^2 及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤（例えば、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等）で処理することにより、得ることができます。

10 Z²又はZ³の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

原料化合物【III】は、具体的には、例えば、後記参考例（参考例3～14）に記載の方法と同様にして製造することができる。

15 例えは、Xが $-N(R^3)$ -又は $-O-$ である化合物 [I I I] は、一般式



式中、 V^1 は $-NH$ (R^3) —またはヒドロキシ基を表し、 R^1 及び R^3 は前記と同一意味を有する。

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [14]

20 R²-Z⁴ [1 4]

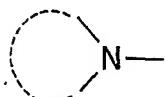
式中、 Z^4 は反応性残基を表し、 R^2 は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

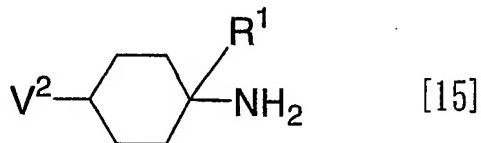
アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

Z⁴の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

5 例えば、Xが-CO-であり、R²が式：



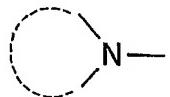
で表わされる基である化合物 [III] は、一般式 [15] :



式中、V²は-COOHを表し、R¹は前記と同一意味を有する、
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [16] :

10 R²²-H [16]

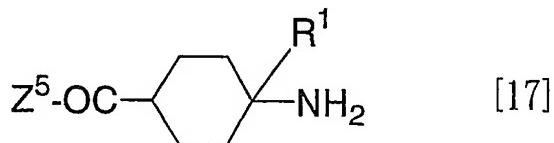
式中、R²²は、式：



で表わされる（1）置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基、又は（2）置換されていてもよいアミノ基を表わし、水素原子とともに環状又は鎖状のアミンを形成する、

15 で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

あるいは、Xが-CO-である化合物 [III] は、一般式 [17] :



20 式中、Z⁵は反応性残基を表し、R¹は前記と同一意味を有する、
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [18] :

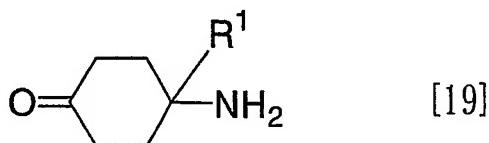
R²-S_n(R⁵)₃ [18]

式中、R⁵は低級アルキル基を表し、R²は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とをパラジウム触媒（例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなど）の存在下に反応させることにより得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適
5 に用いることができる。また、Z⁵の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

あるいはまた、Xが—N(R³)—である化合物【III】は、一般式【1
9】：



10 式中、R¹は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式【20】：



式中、V³は—N(R³)Hを表し、R²は前記と同一意味を有する、
で示される化合物とを、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）
15 の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

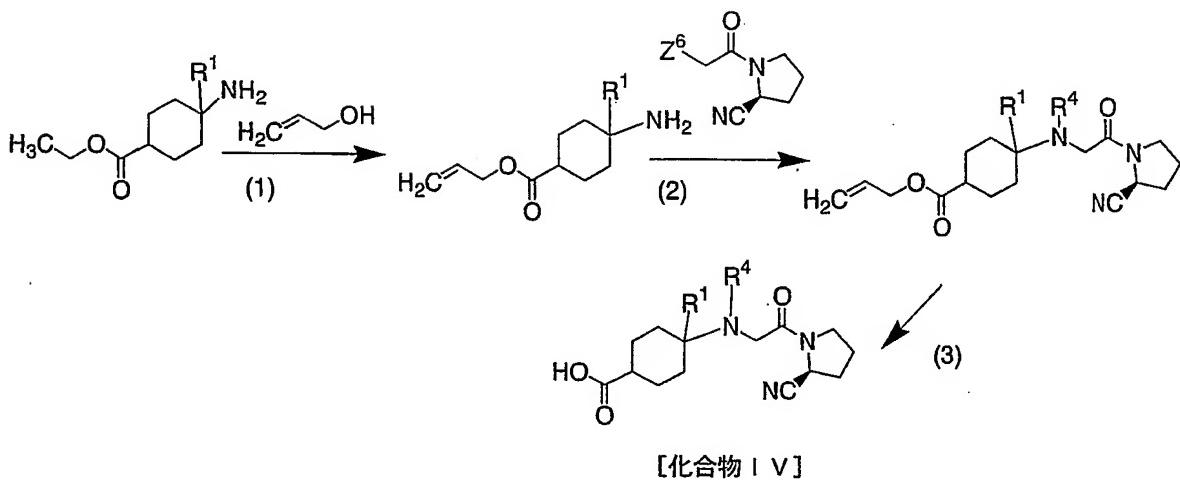
アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

原料化合物【10】～【20】は、既知方法または後記参考例に記載の方法
20 と同様にして製造できる。

シクロヘキサン環を基準平面とするトランス体の原料化合物【III】を得る場合、各々、トランス体の原料シクロヘキサン化合物（化合物【13】、【1
5】、【17】など）を用いればよい。

また、原料化合物【IV】は、例えば、下図のように、後記実施例（実施例
25 3-1(1)～(3)項）の記載の方法と同様にするかまたはこれに準じ、製造することができる。（図中、Z⁶は、反応性残基を表し、R⁴はアミノ基保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

Z^6 の反応性残基としては、前記 Z^1 と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。



5 上記のようにして製造される本発明の化合物 [I] もしくはその原料化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。

单離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操業を適用して実施できる。

10 なお、本発明化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの光学異性体が単独あるいは混合物として存在し得る。立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、又は一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより、導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。

実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

20 実施例 1 a-1

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン（後記参考例1） 100 mgと
N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン（後記参考例3

– 1) 327 mgのアセトニトリル-メタノール溶液を、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー（溶媒：0-10%メタノール-クロロホルム）で精製し油状物を得た。それを酢酸エチル0.5 ml-クロロホルム0.5 mlに溶解し、2N 塩酸-エーテル1.0 ml、次いでエーテル2 mlを加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩（表1aの実施例1a-1）を得た。

10 実施例1a-2～1d-152

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記実施例1a-1と同様に処理して、後記表1a～1d（実施例1a-2～1a-89、1b-1～1b-71、1c-1～1c-52、1d-1～152）の化合物を得た。なお、対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得た。

但し、実施例1d-77の化合物は、trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリルアミンを原料として用いることにより得られた。

また、実施例1c-39の化合物（すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-[(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン・塩酸塩）は、実施例1c-38の化合物（すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-[(N-tert-ブトキシカルボニルメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン）をトリフルオロ酢酸で処理した後、塩酸で処理することにより得られた。

25 また、実施例1d-14の化合物（すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩）は、実施例1d-70の化合物のフリート（(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン）をトリメチル

シリルヨージドで処理して得られた。

実施例 2-1～2-2

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1(3)項の化合物) 600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム783mg、3-シアノアニリン343mg、酢酸159mg、およびジクロロエタン6mlの混合物を室温で16時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釀後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(4:1)→(1:1))で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミン 304mg及びN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-t-4-(3-シアノフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミン 292mgを得た。

(2) 前記(1)で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミン243mgを4N塩酸/ジオキサン2mlおよびエタノール2mlの混合液中、室温で15時間攪拌した。

反応液を濃縮後、残渣に(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン320mg、トリエチルアミン0.6ml、アセトニトリル3.5ml、メタノール1mlを加え、室温で15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釀後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製することにより得られた化合物154mgを塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-c-4-(3-シアノフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2:実施例2-1)を得た。

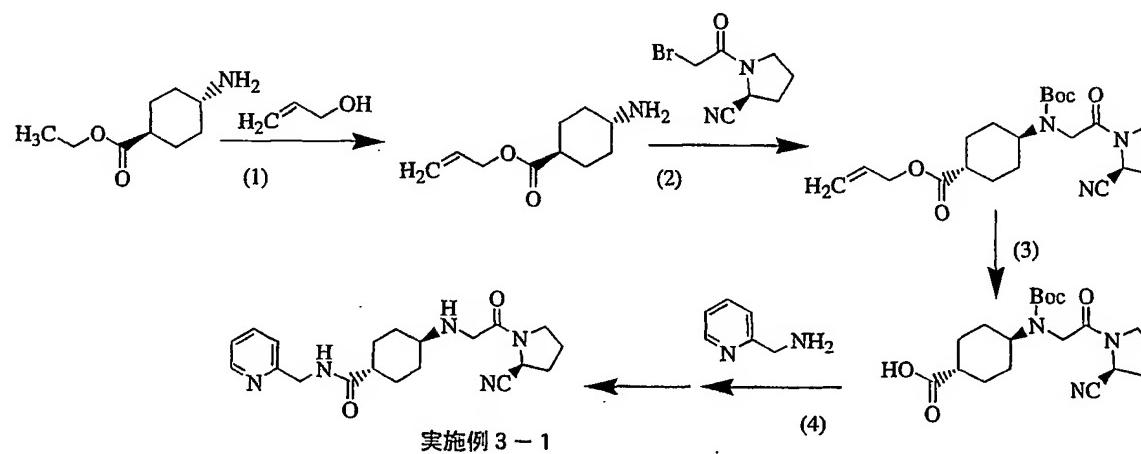
(3) 前記(1)で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-t-4-(3-シアノフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミンを用い、(2)と同様に処理することにより、(S)-2-シアノ-1-[1-メ

チル-*c*-4-(3-シアノフェニルアミノ)-*r*-1-シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2の実施例2-2)を得た。

実施例2-3~2-8

対応原料化合物を用い、実施例2-1~2-2と同様に処理して、表2に記載した実施例2-3~2-8の化合物を得た。

実施例3-1



(1) *trans*-4-エトキカルボニルシクロヘキシリルアミン・塩酸塩5.0gを水に溶解し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後にクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣とp-トルエンスルホン酸一水和物5.1g、及びアリルアルコール50mlの混合物を48時間加熱還流した。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈した。クロロホルム溶液を炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-アンモニア水(500:10:1))で精製して、*trans*-4-(2-プロペニルオキカルボニル)シクロヘキシリルアミン3.29gを得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物507mg、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン400mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン714mg、及びアセトニトリル4mlの混合物を50°Cで12時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン476mg、次いで、ジ

-tert-ブチルジカルボナート 803 mg のアセトニトリル溶液 4 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈した。酢酸エチル溶液を 10% - クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール-（100:1））で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン 658 mg を得た。

(3) 前記 (2) で得られた化合物 600 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 165 mg、ギ酸アンモニウム 271 mg、及びジオキサン 6 ml の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（50:1））で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン 394 mg を得た。

(4) 前記 (3) で得られた化合物 150 mg、2-アミノメチルピロリジン 64 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 114 mg、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 80 mg、の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリル 3 ml に溶解し、氷冷下トリメチルシリルヨージド 118 mg のアセトニトリル溶液 1 ml を滴下し、室温にて 30 分攪拌した。反応混合物にメタノール及び水を加えてしばらく攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製することにより、油状物質を得た。

これを酢酸エチル 1 ml に溶解し、1 N 塩酸 - エーテル 0.5 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄して、(S) - 2 - シアノ - 1 - [trans - 4 - (2 - ピリジルメチルアミノカルボニル) シクロヘキシリルアミノ] アセチルピロリジン・2 塩酸塩（表 3 の実施例 3 - 1）106 mg 得た。

実施例 3 - 2 ~ 3 - 1 2

(S) - 2 - シアノ - 1 - (N - tert - ブトキシカルボニル - trans - 4 - カルボキシシクロヘキシリルアミノ) アセチルピロリジン（前記実施例 3 - 1 の（3）項の化合物）および対応原料化合物を用い、実施例 3 - 1 の（4）項と同様に処理して、表 3 の実施例 3 - 2 ~ 3 - 1 2 の化合物を得た。

実施例 4 - 1 ~ 4 - 3 2

(R) - 3 - クロロアセチル - 4 - シアノチアゾリジン（後記参考例 2 の化合物）100 mg と N - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - trans - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン 372 mg のアセトニトリル 2 ml - メタノール 1 ml 溶液を、室温で、15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー（溶媒：0 - 5% メタノール - クロロホルム）で精製することにより油状物を得た。これを酢酸エチル 0.5 ml - クロロホルム 0.5 ml に溶解し、2N 塩酸 - エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することにより、(R) - 4 - シアノ - 3 - [trans - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシリルアミノ] アセチルチアゾリジン・2 塩酸塩（表 4 の実施例 4 - 1）173 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表 4 の実施例 4 - 2 ~ 4 - 3 2 の化合物を得た。

25 参考例 1

文献（W098/19998）記載の方法に従い、L - プロリンアミド（市販品）およびプロモアセチルプロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(S) - 1 - プロモアセチル - 2 - シアノピロリジンを得た。

参考例 2

文献 (Ashworthら、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*、第6巻、第2745-2748頁、1996年) 記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成した。得られたL-チオプロリンアミド塩酸塩5.00 gとトリエチルアミン8.67 mlのジクロロメタン150 ml溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36 mlを加え、同温で1時間5 搅拌した。反応液にピリジン4.8 ml及びトリフルオロ酢酸無水物8.4 mlのジクロロメタン溶液を加え、更に室温で1時間搅拌した。反応液を10% HCl水溶液及び水で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン4.82 gを黄褐色結晶として得た。

10 参考例3-1～3-40

5-ニトロ-2-クロロピリジン(2.50 g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(5.40 g)のエタノール(15ml)-テトラヒドロフラン(10 ml)溶液を室温で5日間搅拌した。沈殿を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:4:1))で精製し、酢酸エチルより結晶化して、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例3-1)を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表5の参考例3-2～3-40の化合物を得た。

参考例3-41～3-44

20 4-ニトロフルオロベンゼン(1.69g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(4.1g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30ml)溶液を144°Cで3日間搅拌した。冷却後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア(90:10:1))で精製し、溶媒を留去して、trans-N-(4-ニトロフェニル)-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例3-41)(2.31g)を得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例3-42～3-44の化合物を得た。

参考例 3-45～3-47

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1, 4-シクロヘキサンジアミン1.23g、2-クロロ-3-ニトロピリジン 1-オキシド1.0g及びジメチルアミノピリジン700mgのエタノール25mL溶液をアルゴン雰囲気下、2時間加熱還流した。

冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（30：1））で精製し、赤色粉末を得た。得られた化合物をトリフルオロ酢酸5mLに溶解し室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：アンモニア水飽和クロロホルム-メタノール（10：1））で精製し、N-(3-ニトロピリジン-1-オキシド-2-イル)-trans-1, 4-シクロヘキサンジアミン（表5の参考例3-45）110mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、同様に処理することにより、表5の参考例3-46～3-47の化合物を得た。

参考例 3-48～3-49

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[（6-クロロ-3-ピリダジニル）アミノ]シクロヘキシルアミン（参考例3-46）168mgとトリエチルアミン0.5mLをエタノール5mLとテトラヒドロフラン4mLの混合溶媒に溶解した。10%パラジウム炭素50mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸2mL中で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)シクロヘキシルアミン（表5の参考例3-48）61mgを得た。

また、対応原料化合物（参考例3-47）を同様に処理することにより、表5の参考例3-49の化合物を得た。

参考例 3-50～3-58

参考例 9-50 または参考例 9-55 と同様にして、表 5 の参考例 3-50 ~ 3-58 の化合物を得た。

参考例 3-59

4-クロロ-2-フェニル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルと
5 N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを、参考例 3
-49 と同様にして、ジメチルアミノピリジン存在下、エタノール中にて反応
させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカル
ボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ) シクロヘキシリルアミンを得た。

この化合物を、参考例 9-56 の (1) 及び (2) 項と同様に処理すること
10 により、trans-4-(5-モルホリノカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミ
ノ) シクロヘキシリルアミン (表 5 の参考例 3-59) を得た。

参考例 4

(1) trans-4-アミノシクロヘキサノール 10 g のテトラヒドロフラン 150 ml 懸
濁液にトリエチルアミン 15 ml を加え、更に 2-クロロ-5-ニトロピリジンのテト
15 ラヒドロフラン 50 ml 溶液を氷冷下加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応混
合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュ
カラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン (2:1)) で精製する
ことにより、trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ) シクロヘキサノー²⁰
ル 8.52 g を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 1.0 g のジクロロメタン 10 ml 溶液にトリエ
チルアミン 1.8 ml を加え、更にメタンスルホニルクロライド 0.65 ml を氷冷下
加えた後、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、クロロホル
ムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
25 後、溶媒を減圧留去した。残渣のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液にアジ化ナ
トリウム 1.37 g を加え、50°C で 3 日間攪拌した。冷却後、反応混合物に飽和重
曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュ
カラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン (1:5)) で精製する

ことにより、*cis*-4-アジド-N-(5-ニトロ-2-ピリジル)シクロヘキシリアミン758 mgを得た。

(3) 前記(2)で得られた化合物640 mgとトリフェニルホスフィン704 mgのテトラヒドロフラン10 ml-水1 ml溶液を室温で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル-メタノール(10:1))で精製することにより、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-*cis*-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例4の化合物)531 mgを得た。

参考例5-1～5-6

(1) *trans*-4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシリメタンスルホナート60.0 g、アジ化ナトリウム20.1 gをジメチルホルムアミド600 mLに懸濁し、90°Cで6時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、*cis*-4-アジド-N-(*tert*-ブトキシカルボニル)シクロヘキシリアミン47.9 gを得た。

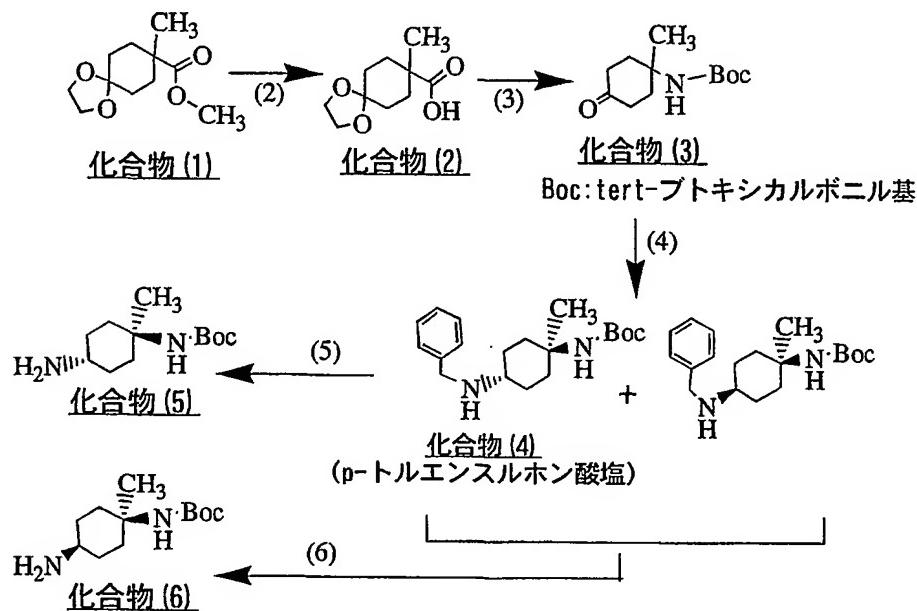
(2) 前記(1)で得られた化合物500 mg、パラジウム-炭素(湿式)100 mgをテトラヒドロフラン8 mLに懸濁し、水素雰囲気下、室温で1.5時間激しく攪拌した。途中、系内の水素を2回置換した。不溶物を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(20:1))のちクロロホルム-メタノール-アンモニア水(100:10:1)で精製することにより、N-*tert*-ブトキシカルボニル-*cis*-1,4-シクロヘキサンジアミン395 mgを得た。

(3) 前記(2)で得られた化合物2.0 g、2-クロロ-3-ニトロピリジン1.63 g、ジイソプロピルエチルアミン1.95 mLの2-プロパノール10 mL懸濁液を、80°Cで1日攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルムのちクロロホルム-酢酸エチル(7:1))で精製した。得られた化合物のエタノール懸濁液に塩酸-ジオキサンを加えて室温で18時間攪拌し、析出物をろ取して、

N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン・2塩酸塩(表5の参考例5-1)2.15gを得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例5-2~5-6の化合物を得た。

5 参考例6-1



(1) 文献(JP83-118577)記載の方法に従って、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸メチルをLDA(リチウムジイソプロピルアミド)存在下、メチルヨージドと反応させ、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸メチル(上記図の化合物(1))を得た。

(原料化合物は、Rosemundらの文献(Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871-1895頁)およびBlackらの文献(Synthesis, 1981年, 第829頁)記載の方法に従つて合成したもの用いた。)

(2) 前記(1)で得られた化合物3.80g, 水酸化ナトリウム3.55g, メタノール16mL, および水25mLの混合物を2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2規定塩酸と10%クエン酸水溶液でpH5とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-

カルボン酸（上記図の化合物（2））3.46 gを得た。

(3) 前記(2)で得られた化合物 16.19 g, ジフェニルホスホリルアジド 24.51 g, トリエチルアミン 9.00 g, およびトルエン 160 mL の混合物を 2.5 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のジメチルアセトアミド 100 mL 溶液に tert-ブトキシカリウム 9.55 g を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥した。得られた化合物のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 30.87 g の水溶液 100 mL を加え、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン（上記図の化合物（3））10.41 gを得た。

(4) 前記(3)で得られた化合物 10.41 g, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11.01 g, ベンジルアミン 5.10 mL, および塩化メチレン 150 mL の混合物を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のメタノール 15 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 3.32 g, 次いでエーテル 160 mL を加えた。析出物を濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ベンジル-t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン・p-トルエンスルホン酸塩（上記図の化合物（4））7.49 gを得た。

(5) 前記(4)で得られた化合物 16.63 g, 10%パラジウム炭素 5.0 g, およびメタノール 400 mL の混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて 24 時間攪拌した。10%パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を 10%水酸化ナトリウム水溶液 50 mL とエーテル 300 mL の混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン（上記図の化合物（5））6.87 gを得た。

(6) 前記(4)の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をNH₃-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(30:1→3:1))に供することにより、

5 N-ベンジル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミンを得た。ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(上記図の化合物(6))を得た。

参考例6-2

10 参考例6-1の(1)項の工程においてメチルヨージドに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)または(6)と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシリルメチル-r-1-シクロヘキシリルアミンまたはc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシリルメチル-r-1-シクロヘキシリルアミンを得た。

15 また、参考例6-1の(1)の工程においてメチルヨージドに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)項または(6)項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシリルアミン又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシリルアミンを得た。

参考例7-1~7-18

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(前記参考例6-1の(5)項で得られた化合物)1.70 g, 2-クロロピリミジン2.04 g, ジイソプロピルエチルアミン3.24 mL, および2-ブロパノール13 mLの混合物を12時間加熱還流した。冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(30:70→50:50))で精製した。得られた化合物をジオキサン4 mLに溶解し、4N塩酸-ジオキサン10 mLを加えて8時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、析出結晶を濾取、エーテル洗浄した。

得られた結晶を水に溶解し、炭酸カリウムで飽和させた後クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-メチル-t-4-(2-ピリミジニルアミノ)-r-1-シクロヘキシリルアミン(表5の参考例7-1) 587 mgを得た。

5 また、対応原料化合物を用い、同様にして表5の参考例7-2~7-5の化合物を得た。

10 また、c-4-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(前記参考例6-1の(6)項で得られた化合物)および対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例7-6~7-9の化合物を得た。

また、t-又はc-4-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-ヒドロキシリルメチル-r-1-シクロヘキシリルアミン(参考例6-2)と、対応原料化合物とを用い、同様にして、表5の7-10~7-18の化合物を得た。

参考例7-19~7-23

15 4-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基(t-ブトキカルボニル基)を除去することにより、表5の参考例7-19~7-23の化合物を得た。

20 参考例8-1~8-4

(1) 4-(tert-ブトキカルボニルアミノ)シクロヘキサン16.93 gとN-メチルベンジルアミン10.55 mlの塩化メチレン160 ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム19.08 gを氷冷化で加え、室温で14時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンに懸濁し、濾取した。この母液を濃縮し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17))で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキカルボニル-N'-メチ

ル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン13.55 gを得た。

この化合物13.53 gと水酸化パラジウム-炭素2.00 gのメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、N-*tert*-ブトキシカルボニル-N' -メチル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン9.93 gを得た。

(2) 前記(1)項で得られた化合物および対応原料化合物(塩化物)を用い、参考例7-1と同様、2-プロパノール中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下12時間加熱還流して反応させ、得られた化合物を塩酸で酸処理し炭酸カリウムで中和することにより、表5の参考例8-1~8-4の化合物を得た。

10 参考例9-1~9-4 5

trans-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 10.0gと2-クロロ-5-ニトロピリジン 7.35g のテトラヒドロフラン150mL溶液に60%水素化ナトリウム 2.04g を徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド30mLを加えた後、室温で1日攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムのみからクロロホルム-酢酸エチル(20:1))に供し、更に得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に懸濁し、濾取することで、*trans*-1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン12.20gを得た。この化合物800 mgのエタノール10 ml懸濁液に2 N 塩酸-ジオキサン2 ml溶液を加え、室温で18時間攪拌した。析出物を濾取し、*trans*-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表6の参考例9-1) 568 mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表6の参考例9-2~9-4 5の化合物を得た。

参考例9-4 6~9-4 7

trans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩1.00 gのテトラヒドロフラン10 ml懸濁液に60%水素化ナトリウムを加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、ゆっくりと2-クロロピリミジンを加え、室温で6時間攪拌した。反応混

合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNH₂-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-ヘキサン（1:4）からクロロホルムのみ）で精製することにより、trans-4-(2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシリルアミン（表6の参考例9-46）788 mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表6の参考例9-47の化合物を得た。

参考例9-48

参考例9-1と同様にして、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサンを得た。ついで、この化合物3.35 gのエタノール30 ml懸濁液を50°Cで攪拌し、パラジウム-炭素（乾式）155mg、更にヒドラジン1水和物1.6 mlを加える。反応混合物を10分間攪拌した後、残りのパラジウム-炭素185mgを追加し、40分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール-水（1:1）により結晶化し、結晶を濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン2.58 gを得た。

ついで、この化合物のエタノール溶液に塩酸-ジオキサンを添加して酸処理し、trans-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシリルアミン・塩酸塩（表6の参考例9-48）を得た。

参考例9-49

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様に処理することにより、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシリルアミン・塩酸塩を得た。

塩酸塩化合物を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、そのフリーアミン（表6の参考例9-49）を得た。

参考例9-50～9-54

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチ

オピリミジン-4-イルオキシ) シクロヘキシリアミン (参考例 9-4-9 における脱保護 (塩酸-ジオキサン処理) 前の化合物) 2.75 gをクロロホルム50 mLに溶解し、75%-メタクロロ過安息香酸1.73 gを加え、室温で30分攪拌した。次いでジメチルアミン塩酸塩1.14 g、トリエチルアミン2.79 mLを加え、更に5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌の後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン-クロロホルム (50:50~100:0)) で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4- [5-エトキシカルボニル-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ] シクロヘキシリアミン2.74 gを得た。

この化合物を、塩酸-ジオキサンで処理して脱保護した後、炭酸カリウムで中和し、trans-4- [5-エトキシカルボニル-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ] シクロヘキシリアミン (表 6 の参考例 9-5-0) を得た。

また、前記と同様にして、表 6 の参考例 9-5-1 ~ 9-5-4 の化合物を得た。
15 参考例 9-5-5 ~ 9-5-7

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4- [5-エトキシカルボニル-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ] シクロヘキシリアミン (参考例 9-5-0 における脱保護処理前の化合物) 2.675 gをエタノール15 mLに溶解し、3N-水酸化ナトリウム水溶液3.27 mLを室温で加え、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後、クエン酸を液性が中性となるまで加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗い減圧下乾燥して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4- [5-カルボキシ-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ] シクロヘキシリアミン2.015 gを得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物を原料として用い、参考例 1-1-1 と同様にして原料アミン化合物と反応させた。得られた化合物 (塩酸塩) を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、フリーアミンを得た。

かくして、表 6 の参考例 9-5-5 ~ 9-5-7 の化合物を得た。

参考例 9-5-8 ~ 9-6-4

- (1) 塩化オキザリル 0.526 mlの塩化メチレン 10 ml溶液にDMSO 0.494 mlをアルゴンガス雰囲気下に-78℃でゆっくりと滴下した。滴下終了から15分後にtrans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールの塩化メチレン懸濁液30 mlを滴下し、更に30分後にトリエチルアミン2.52 mlを加え、-78 ℃で30分、0 ℃で15分攪拌した。反応液に重曹水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン0.903 gを得た。
- (2) 前記(1)で得られた化合物33.05 gのトルエン350 ml溶液に1.0 Mジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液313 mlを-78 ℃にて滴下し、同温で4時間攪拌した。過剰の試薬を、メタノール33mlを滴下して分解した後、水100mlを加え1時間攪拌し、析出する不溶物を濾過して除いた。濾液の有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をクロロホルム-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱下懸濁し、不溶物を濾過して除いた。濾液を濃縮後同様な操作をイソプロピルエーテルで行った。得られた濾液を濃縮し残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチルヘキサン(1:2-1:1))で精製し、さらに得られた無色結晶をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱懸濁し、0 ℃で濾過してcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール6.95 gを得た。
- (3) 前記で得られたcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様にして、表6の参考例9-58～9-64の化合物を得た。

参考例10-1

- (1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン
25 9.13g、水素化ホウ素ナトリウム 3.05g およびイソプロピルアルコール 100mL の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキサノ-

ル及びc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノールの混合物 9.20g を得た。

- (2) 前記(1)で得られた化合物 9.20g、p-メトキシ安息香酸クロリド 8.26g、ジメチルアミノピリジン 5.93g および塩化メチレン 100mL の混合物を 20時間加熱還流した。冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンから結晶化し、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-O-(4-メトキシフェニルカルボニル)-r-1-シクロヘキサノール (cis体化合物) 0.68g を得た。
- 10 また、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン (1/10)] で精製し、前記化合物 (cis体化合物) と t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-O-(4-メトキシフェニルカルボニル)-r-1-シクロヘキサノール (trans体化合物) の混合物 (1:5) 3.50g を得た。
- 15 (3) 前記(2)で得られたcis体化合物 10.68g、水酸化ナトリウム 6.10g、メタノール 150mL および水 120mL の混合物を外温 75°Cで1時間加熱した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノール 6.61g を得た。
- 20 (4) 前記(2)で得られたcis体とtrans体の混合物 (1:5) 3.50g を用い、前記(3)と同様に処理することにより、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノール 1.77g を得た。
- 参考例 10-2～10-8
- 25 t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノール (参考例 10-1 (4)) および対応原料化合物を用い、参考例 9-1 と同様にして、表6の参考例 10-2～10-3 の化合物を得た。また、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノール (参考例 10-1 (3)) を用い、同様にして、表6の参考例 10-

4～10～8の化合物を得た。

参考例 11～1～11～38 及び 12～1～12～96

trans-4-(*tert*-ブキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸500 mg と N-メチル-ベンジルアミン250 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル
 5 カルボジイミド塩酸塩434 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール306 mg、及び
 N,N-ジメチルホルムアミド5 mLの混合物を室温で15時間攪拌した。反応液に
 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し
 た。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒
 を減圧留去することによりN-ベンジル-*trans*-4-*tert*-ブキシカルボニルアミ
 10 ノ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド691 mgを得た。この化合物670 mg
 と4N-塩酸-ジオキサン5 mL、及びジオキサン5 mLの混合物を室温で12時間攪
 拌した。反応液を濃縮することにより*trans*-4-アミノ-N-ベンジル-N-メチルシ
 クロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩(表7の参考例11～1)585 mgを得た。
 また、対応する原料アミン化合物(鎖状アミン化合物、またはピペリジン化
 15 合物、ピペラジン化合物などの環状第二アミン化合物など)を用い、前記と同
 様にして、下記表7および表8の参考例11～2～11～38および12～1
 ～12～96の化合物を得た。(但し、フリーベンズルは、塩酸塩化合物の水
 溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を硫酸ナト
 リウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得ることができる。)
 20 (原料アミン化合物(ピペリジン化合物、ピペラジン化合物など)は、後記参
 考例15～1～15～11、もしくは公知方法、もしくはこれらを組み合わせ
 た方法により合成したものを用いる。)

参考例 12～97

(1) *trans*-4-(*tert*-ブキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン
 酸4.5 g、チオモルホリン2.29 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3
 25 -エチルカルボジイミド3.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.74 g、
 及びN,N-ジメチルホルムアミド30 mLの混合物を室温で4時間攪拌した。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチル
 で抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシリアミンを得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物5.4 gのクロロホルム50 mL溶液に、氷冷下
5 75%-メタクロロ過安息香酸8.9 gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

ついで、この化合物をジオキサン25 mLに懸濁し、4N塩酸-ジオキサン溶液
10 (25 mL) を加えて室温にて16時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、水に溶解した。炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することで、trans-4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニルカルボニル)
15 シクロヘキシリアミン(表8の参考例12-97)を得た。

参考例13-1～13-7

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸
5.07 gの塩化メチレン50 mL懸濁液に塩化チオニル4.0 mL及びN,N-ジメチルホルムアミド0.3 mLを加え、室温で1時間攪拌した。

20 反応液を減圧濃縮して得られた固体のうち500mgを、氷冷した2-アミノピリミジン207mgとトリエチルアミン0.4 mLの塩化メチレン8 mL溶液へ加える。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミン240mgを得た。

この化合物を脱保護処理に付し、trans-4-[(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル]シクロヘキシリアミン(表8の参考例13-1)を得た。

また、2-アミノピリミジンに代えて、対応原料化合物を用い、前記と同様

に処理することにより、表8の参考例13-2～13-7の化合物を得た。

脱保護は、臭化水素酢酸を用い、以下のように行った。すなわち、化合物を30%臭化水素酢酸溶液3ml中50°Cで4時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル30mlを加え、析出物を濾取することにより、脱保護された化合物の5 臭化水素酸塩を得た。この臭化水素酸塩を水溶液とし、炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出することにより、フリーアミンを得た。

但し、参考例13-2の化合物の脱保護は、パラジウム炭素を用いて以下のように行った。すなわち、化合物のメタノール-テトラヒドロフラン懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒及びギ酸アンモニウムを加え加熱還流した。不溶物を10 濾別し、濾液を減圧濃縮した。

参考例13-8～13-16

アルゴン雰囲気下、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド1.0g、トリブチルフェニルチニ1.92g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム61mg、及びジオキサン10mLの15 混合物を110°Cで12時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を遠心濃縮装置で濃縮後、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル5gと共に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1))で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン883mgを得た。

20 この化合物870mgを、アルゴン雰囲気下、トリメチルシリルヨージド1.0g、及びクロロホルム5mLと共に室温で2時間攪拌した。原料の消失をTLCで確認し、反応液にメタノール0.17mLとジエチルエーテル5mLを加え、室温で3日間攪拌した。得られた沈殿物を濾取後、無水ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン(表8の参考例13-8)830mgを得た。

また、前記と同様にして、表8の参考例13-9～13-16の化合物を得た。

参考例13-17

(1) trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸5gとオキサ

リルクロリドから*trans*-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸クロリドを得た。その塩化メチレン50mL溶液に、氷冷下でモルホリン7.58gを滴下し、2時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-ヘキサン（1：1）から酢酸エチル-クロロホルム（1：1））で精製し、ヘキサンから結晶化して、*trans*-1-メトキシカルボニル-4-（モルホリノカルボニル）シクロヘキサン 6.49gを得た。

（2）アルゴン雰囲気下、用時調製したLDA（リチウムジイソプロピルアミド）のヘキサン-テトラヒドロフラン（3：5）溶液40mL（0.024mol）に、-78℃で、前記（1）項で得られた化合物 2.0gのテトラヒドロフラン溶液10mLを滴下し、2時間かけて-30℃まで昇温攪拌した。反応液を再度-78℃に冷却し、メチルヨージド1.46mLと反応させ、冰温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-ヘキサン（1：2）から（1：1））で精製し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-（モルホリノカルボニル）シクロヘキサンの異性体混合物1.47gを得た。この混合物を水酸化ナトリウム158mg、エタノール1mL、水1mLの混合物中で室温12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-（モルホリノカルボニル）シクロヘキサンの单一異性体592mgを得た。

（3）前記（2）項で得られた化合物（单一異性体） 546mgを、水酸化ナトリウム251mg、メタノール5mL、水10mLの混合物中で110℃、2時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH3に調整し、クロロホルムで3回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた化合物（カルボン酸）479mgとジフェニルホスホニルアジド550mg、ベンジルアルコール216mgのトルエン5mL溶液を12時間加熱攪拌した。冷却後、反応液に

10 % クエン酸水溶液を加え、トルエン層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-ヘキサン（1：2）から（1：1））で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-1-メチル-4-（モルホリノカルボニル）シクロヘキシルアミン 387mgを得た。

この化合物をトリメチルシリルヨージドで処理して脱保護し、1-メチル-4-（モルホリノカルボニル）シクロヘキシルアミン（表8の参考例13-17）を得た。

参考例13-18～13-21

trans-4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸とピペラジンを前記参考例11-1と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-（1-ピペラジニルカルボニル）シクロヘキシルアミンを得た。

この化合物400 mg、トリエチルアミン260 mg、および塩化メチレン8 mLの混合溶液に、氷冷下、クロロ炭酸メチルを滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-（4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル）シクロヘキシルアミン410 mgを得た。

この化合物を常法に従い、酸性条件下で脱保護し、さらに塩基性に戻し、trans-4-（4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル）シクロヘキシルアミン（表8の参考例13-18）を得た。

また、前記と同様にして、表8の参考例13-19～13-21の化合物を得た。

参考例13-22

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-（ピペラジノカルボニル）シクロヘキシルアミン623 mg、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン340 mgおよびエタノール5 mLの混合物を室温で2.5日攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（50：1））で精製後エーテルにて粉末化した。

この化合物を塩酸-ジオキサンで処理して脱保護し、trans-4-[4-(4-エトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリルアミン(表8の参考例13-22)を得た。

参考例13-23

5 (1) N-ベンジルオキシカルボニルピペラジン1101mg、3,4-ジブトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン1131mgおよびエタノール5mlの混合物を室温で25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(19:1))で精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ピペラジン1570mgを得た。

この化合物を10%塩酸3mlの存在下、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、脱保護し、4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ピペラジンを得た。

15 (2) 前記(1)で得られた化合物とtrans-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを、塩化メチレン中、トリエチルアミン存在下に反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジノカルボニル]シクロヘキシリルアミンを得た。

20 (3) 前記(2)で得られた化合物とジメチルアミン塩酸塩を、トリエチルアミン存在下、エタノール中で反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリルアミンを得た。この化合物を、ヨウ化トリメチルシランで処理して脱保護し、trans-4-[4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル]シクロヘキシリルアミン(表8の参考例13-23)を得た。

参考例13-24

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル]カルボニル]シクロヘキシリルアミン0.31gのテトラヒドロフラン-塩化メチレン10mlの懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン0.15ml、塩化メタン

スルホニル0.07 mlを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジメチルホルムアミド5 ml、モルホリン0.25 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を5 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール=100:1）で精製した。この化合物を水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、trans-4-[（5-モルホリノメチル-2-イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシリアミン（表8の参考例13-24）を得た。

10 参考例13-25～13-29

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[（5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシリアミン4.0 gのクロロホルム120 ml溶液に二酸化マンガン20 gを加え室温にて4時間攪拌した。セライトにより二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[（5-ホルミル-2-イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシリアミンを得た。

(2) 硝酸銀3.35 gの水溶液に氷冷下、上記(1)で得られた化合物2.75 g、エタノール110 mlを加えた後、水酸化カリウム2.61 gの水溶液を滴下した。氷20 冷下1時間攪拌し、セライトにて濾別後溶媒を減圧留去した。残渣に1N塩酸水50 mlを加え、クロロホルム抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-エーテルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[（5-カルボキシ-2イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシリアミンを得た。

25 (3) 前記(2)で得られた化合物を用い、参考例11-1と同様にして、原料アミン化合物と縮合した後、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-[（5-ジメチルアミノカルボニル-2-イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシリアミン（表8の参考例13-25）を得た。

また、同様にして、表8の参考例13-26～13-29の化合物を得た。

参考例 13-30～13-33

- (1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン(参考例13-25の(1)で得られた化合物)3.0 gのアセトニトリル25 mlの懸濁液にtert-ブチルカルバメート2.6 g、トリエチルシラン3.5 ml、トリフルオロ酢酸1.15 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミンを得た。
- (2) 前記(1)で得られた化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン(表8の参考例13-30)を得た。
- (3) 前記(1)で得られた化合物を4N塩酸-ジオキサンで処理することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-アミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン・塩酸塩を得た。
- (4) 前記(3)で得られた化合物(塩酸塩)0.5 gの塩化メチレン-ピリジン5 ml溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル0.25 mlを加え、室温4時間攪拌した。反応混合物に希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール=50:1)で精製し結晶物を得た。この化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-[(5-シクロプロピルカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン(表8の参考例13-31)を得た。

また、同様にして、表8の参考例13-32～13-33の化合物を得た。

参考例 13-34

- (1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン(参考例13-25の(1)で得ら

れた化合物) 0.3 gの蟻酸3 mlの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.08 g、蟻酸ナトリウム0.09 gを加え、3時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-酢酸エチル=50:1）で精製し得られた化合物をヨウ化トリメチルシランで処理することにより、trans-4-[（5-シアノ-2-イソインドリニル）カルボニル]シクロヘキシルアミン・ヨウ化水素酸塩（表8の参考例13-34）を得た。

参考例13-35～13-46

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[（6-ニトロ-1-インドリニル）カルボニル]シクロヘキシルアミン（参考例13-1と同様の方法で得られた脱保護前の化合物) 6.08 gの含水エタノール（エタノール120 ml + 水1.2 ml）懸濁液へ塩化第1スズ17.33 gを加え、アルゴン雰囲気下で4.5時間加熱還流した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 9-10とし、クロロホルム300 mlで希釈、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(2:1)）で精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[（6-アミノ-1-インドリニル）カルボニル]シクロヘキシルアミン4.72 gを得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物396 mgの塩化メチレン10 ml溶液に室温でピリジン0.12 mlと無水酢酸0.104 mlを加え、5時間攪拌した。反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出層を水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(1:1)）で精製した。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[（6-アセチルアミノ-1-インドリニル）カルボニル]シクロヘキシルアミン（表8の参考例13-35）を得た。

また、同様にして、表8の参考例13-36～13-37の化合物を得た。

(3) 前記(1)で得られた化合物400 mgのピリジン10 ml溶液に室温でメタノスルホニルクロリド0.085 mlを加え、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し

た残渣をクロロホルムに溶解し、5%塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-酢酸エチル（2：1））で精製した。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-5 [(6-メチルスルホニルアミノ-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表8の参考例13-38）を得た。

(4) 前記(1)で得られた化合物403 mg、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩169 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩243 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール173 mg、及びトリエチルアミン0.181 ml 10 のN,N-ジメチルホルムアミド15 ml溶液を室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（50：1））で精製した。

15 この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[(6-(ジメチルアミノ)メチルカルボニル-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表8の参考例13-39）を得た。

(5) 前記(1)で得られた化合物402 mgのアセトニトリル10 ml懸濁液に37% ホルマリン水溶液0.8 mlとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム635 mgを室 20 温で加え、1.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-酢酸エチル（2：1））で精製した。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-25 [(6-ジメチルアミノ-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（表8の参考例13-40）を得た。

(6) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ニトロ-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシリアミン（参考例13-1と同様の方法で得られた化合物）を出発原料として用いる他は、前記(1)～(5)と同様にして、表

8の参考例13-41～13-46の化合物を得た。

参考例13-47～13-52

- N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[〔5-ヒドロキシ-1-インドリニル〕カルボニル]シクロヘキシリアミン(参考例13-1と同様の方法で得られた化合物)400mgのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に炭酸カリウム451mg及び2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩238mgを加え、50°Cで19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣のクロロホルム溶液を、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1))で精製した。
- この化合物を、メタノール10ml-テトラヒドロフラン10ml懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒100mg及びギ酸アンモニウム920mgを加え17時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、trans-4-[〔5-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-1-インドリニル〕カルボニル]シクロヘキシリアミン(表8の参考例13-47)281mgを得た。

また、前記と同様にして、表8の参考例13-48～13-52の化合物を得た。

参考例14-1～14-16

- cis-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸400mg、4-ヒドロキシピペリジン216mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール244mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート686mg、N-メチルモルホリン398μl、およびN,N-ジメチルホルムアミド11mlの混合物を室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジオキサン5mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン6mlを加えて室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノールを加えて減圧濃縮した。次いで残渣にエーテルを加えて減圧濃縮することにより、cis-4-(4-ヒドロキシピペリジノカルボニル)シクロヘキシリアミン・塩酸塩(表8の参考例14-1)を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表8の参考例14-2～14-16の化合物を得た。(但、フリーベンズルは、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得た。)

5 参考例15-1

N-(tert-ブトキカルボニル)ピペラジン(1.0g)のジメチルホルムアミド(7ml)溶液に、炭酸カリウム(742mg)、更にヨウ化ブチル(1.09g)を加えて、室温で15時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキカルボニル-N-ブチルピペラジンを得た。これを塩酸で酸処理することにより、N-ブチルピペラジン・2塩酸塩を得た。

また、同様にして、N-イソプロピルピペラジン・2塩酸塩を得た。

参考例15-2

4-(tert-ブトキカルボニル)ピペリドン(1.0g)のメチレンクロライド(10ml)溶液にジメチルアミン塩酸塩(430mg)を加え、更に氷冷下、トリエチルアミン(0.84ml)とトリアセトキシボロヒドリド(1.17g)を加え、室温で3時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキカルボニル-4-ジメチルアミノピペリジンを得た。これを塩酸で酸処理することにより、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン・2塩酸塩を得た。

参考例15-3

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とシクロヘキサンカルボキシアルデヒド(7.50g)の塩化メチレン(50ml)溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.51g)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-シクロヘキシルメチルピペラジンを得、これを塩酸で酸処理することにより、1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン・塩酸塩を得た。

参考例15-4

1-tert-ブトキカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(0.900g)、2-クロロピリミジン(0.666g)のテトラヒドロフラン(4.5ml)溶液に60%水素化ナトリウム(0.232g)を徐々に加え、2時間後、ジメチルスルホキシド(1.0ml)

を加え室温で1日攪拌して反応させることにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジンを得た。この化合物を塩酸で酸処理することにより、4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩を得た。

また、同様にして、以下の化合物を得た。

- 5 4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)ピペリジン・塩酸塩
 4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩
 4-(p-ニトロフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩

参考例 15-5

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(700 mg)、モルホリン(319 μ L)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(702 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(495 mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(9 ml)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られた化合物を、塩酸で酸処理して、4-(モルホリノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩を得た。

15 また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

- 4-(ジエチルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩
 4-(N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩
 4-(p-クロロフェニルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

参考例 15-6

20 4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(700 mg)、安息香酸(512 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(804 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(567 mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られた化合物を、塩酸で酸処理して、4-(ベンゾイルアミノ)ピペリジン・塩酸塩を得た。

25 また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

- 4-(2-ピリジルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩
 4-(シクロヘキシルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

参考例 15-7

N-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (700 mg)、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド (700mg)、及びトリエチルアミン (1.05 mL) のアセトニトリル (7 mL) 溶液を室温で15時間攪拌して反応させることにより、得られた化合物を、塩酸で酸処理して、1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル) ピペラジン・塩酸塩を得た。

参考例 15-8

N-ホルミルピペラジン (5.08g) とトリエチルアミン (6.85mL) の塩化メチレン (50mL) 溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (3.65mL) を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-メタンスルホニルピペラジンを得た。この化合物を、塩酸で酸処理して、1-メタンスルホニルピペラジン・塩酸塩を得た。また、対応原料化合物を用い、同様にして、1-(フェニルスルホニル) ピペラジン・塩酸塩を得た。

参考例 15-9

2-tert-ブトキシカルボニル-5-(ヒドロキシメチル) イソインドリン0.99 g のテトラヒドロフラン10 mL溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.84 mL、塩化メタンスルホニル0.37 mLを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にエタノール20 mL、ジイソプロピルエチルアミン1.02 mLを加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル、5%塩酸水を加えて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）で精製し油状物を得た。それをジオキサン5 mLに溶解し、4N 塩酸-ジオキサン8 mLを加えて室温にて攪拌した。エーテル20 mLを加えて析出した沈殿を濾取り、エーテル洗浄することにより、5-(エトキシメチル) イソインドリン・塩酸塩を得た。

また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

5-(メトキシメチル) イソインドリン・塩酸塩

5-(イソプロピルオキシメチル) イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-10

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン0.72 gの塩化メチレン8 ml溶液にトリエチルアミン0.85 ml、クロロ炭酸メチル0.35 mlを加え室温5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマト

5 グラフィー（溶媒：クロロホルム—酢酸エチル=2:1）で精製し油状物を得た。それをジオキサン5 mlに溶解し、4N 塩酸-ジオキサン8 mlを加えて室温にて攪拌した。エーテル20 mlを加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、5-(メトキシカルボニルアミノ)イソインドリン・塩酸塩を得た。

また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

10 5-(アセチルアミノ)イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-11

2-tert-ブトキシカルボニル-5-アミノイソインドリン（WO00/23428と同様にして得られた化合物）とジメチルグリシンを原料として用い、参考例11-1と同様にして反応させることにより、5-(ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ)イソインドリンを得た。

以下の表1a～表1d、表2～表8には、上記実施例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。（表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・APCI (m/z) は、質量分析値（大気圧化学イオン化マススペクトル）を表す。）

表 1 a

実施例番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
1a-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H] ⁺
1a-2		H	2HCl	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 328 [M+H] ⁺
1a-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H] ⁺
1a-4		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 396 [M+H] ⁺
1a-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H] ⁺
1a-6		H	2HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H] ⁺
1a-7		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 329 [M+H] ⁺
1a-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 407, 409 [M+H] ⁺
1a-9		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H] ⁺
1a-10		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 363 [M+H] ⁺

表 1a (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-11		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 329 [M+H] +	
1a-12		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 334 [M+H] +	
1a-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 372 [M+H]	
1a-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 440 [M+H]	
1a-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 402 [M+H]	
1a-16		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362	
1a-17		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362	
1a-18		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362	
1a-19		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363	

表 1a (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1a-20		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 397	
1a-21		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 357	
1a-22		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 354	
1a-23		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 354	
1a-24		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 378 [M+H] +	
1a-25		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 329	
1a-26		H	HCl	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 389 [M+H]	
1a-27		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H] +	

表 1 a (続き)

実施例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-28		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 447 [M+H] +	
1a-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 448 [M+H] +	
1a-30		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 477 [M+H] +	
1a-31		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 483 [M+H] +	
1a-32		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 486 [M+H] +	
1a-33		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 444 [M+H] +	

表 1 a (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-34		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 470 [M+H] +	
1a-35		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 485 [M+H] +	
1a-36		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 511 [M+H] +	
1a-37		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 485 [M+H] +	
1a-38		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 488 [M+H] +	
1a-39		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 472 [M+H] +	

表 1 a (続き)

実施例番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
1a-40		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 446 [M+H] +
1a-41		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 518 [M+H] +
1a-42		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 405
1a-43		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 395 [M+H] +
1a-44		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 386
1a-45		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 372
1a-46		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 370
1a-47		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 370

表 1a (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1a-48		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 420	
1a-49		H	3HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 367	
1a-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 370	
1a-51		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 352 [M+H]	
1a-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 370 [M+H]	
1a-53		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 432, 430 [M+H]	
1a-54		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 382 [M+H]	
1a-55		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 384 [M+H] +	
1a-56		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 368 [M+H] +	

表 1 a (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1a-57		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 413 [M+H]+
1a-58		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 419 [M+H]+
1a-59		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 453 [M+H]+
1a-60		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H]+
1a-61		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H]+
1a-62		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H]+
1a-63		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H]+
1a-64		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 329 [M+H]+
1a-65		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 409 [M+H]+

表 1 a (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1a-66		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H] +
1a-67		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H] +
1a-68		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 387 [M+H] +
1a-69		Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 387 [M+H] +
1a-70		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] +
1a-71		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] +
1a-72		Me	2HCl	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H] +
1a-73		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 387 [M+H] +
1a-74		Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 387 [M+H] +
1a-75		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] +

表 1 a (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1a-76		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] +	
1a-77		CH_2OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 405 [M+H] +	
1a-78		CH_2OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H] +	
1a-79		CH_2OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] +	
1a-80		CH_2OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H] +	
1a-81		CH_2OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] +	
1a-82		CH_2OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] +	
1a-83		CH_2OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] +	
1a-84		CH_2OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H] +	

表 1 a (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1a-85		CH ₂ OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H] ⁺
1a-86		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H] ⁺
1a-87		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 421 [M+H] ⁺
1a-88		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H] ⁺
1a-89		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] ⁺

表 1 b

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1b-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H] +
1b-2		H	HCl	無色結晶 融点: 233°C付近から徐々に分解 MS・APCI (m/z) : 354 [M+H] +
1b-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H] +
1b-4		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H] +
1b-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 344 [M+H] +
1b-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 410 [M+H] +
1b-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 364 [M+H] +
			フリ 一体	無色結晶 融点: 129-130°C (分解)
1b-8		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 376 [M+H] +
1b-9		H	HCl	無色 MS・APCI (m/z) : 360 [M+H] +
1b-10		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 436 [M+H] +

表 1 b (続き)

実施例番号					R ² -X-	R ¹	塩	物性値など
1b-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 396 [M+H] ⁺				
1b-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H] ⁺				
1b-13		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H] ⁺				
1b-14		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H] ⁺				
1b-15		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 354 [M+H] ⁺				
1b-16		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363				
1b-17		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363				
1b-18		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 359				
1b-19		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 329				
1b-20		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363				

表 1 b (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1b-21		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 359
1b-22		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H] +
1b-23		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366, 364
1b-24		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 355
1b-25		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 376 [M+H] +
1b-26		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 398
1b-27		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 358
1b-28		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366, 364
1b-29		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366, 364
1b-30		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 330

表 1 b (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1b-31		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 456
1b-32		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 373
1b-33		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H]
1b-34		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
1b-35		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
1b-36		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 421 [M+H] +
1b-37		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
1b-38		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
1b-39		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H]

表 1 b (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1b-40		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H]
1b-41		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 433, 431 [M+H]
1b-42		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H]
1b-43		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 387 [M+H]
1b-44		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 433, 431 [M+H]
1b-45		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 492, 490
1b-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 406
1b-47		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 379
1b-48		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 385 [M+H] +
1b-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 448

表 1 b (続き)

実施例番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
1b-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 445
1b-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 431
1b-52		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 487
1b-53		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 471
1b-54		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 417
1b-55		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 444
1b-56		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 486

表 1 b (続き)

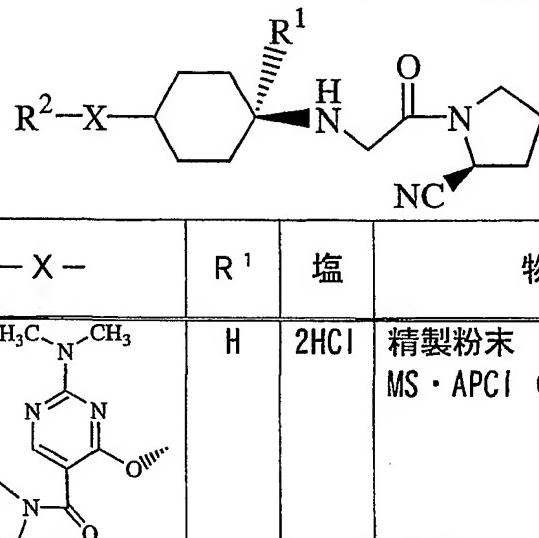
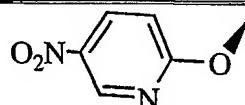
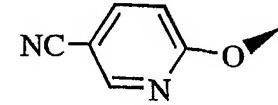
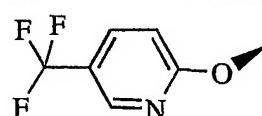
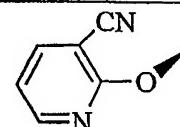
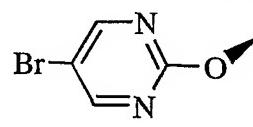
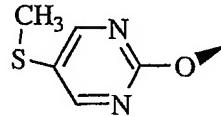
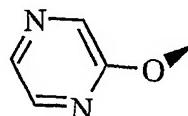
実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1b-57		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 470	
1b-58		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H] +	
1b-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 354 [M+H] +	
1b-60		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H] +	
1b-61		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 354 [M+H] +	
1b-62		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 408 [M+H] +	
1b-63		H	HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 376 [M+H] +	
1b-64		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H] +	

表 1 b (続き)

実施 例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1b-65		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] +	
1b-66		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 368 [M+H] +	
1b-67		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] +	
1b-68		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 368 [M+H] +	
1b-69		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] +	
1b-70		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 424 [M+H] +	
1b-71		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 386 [M+H] +	

表 1c

実施例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 356 [M+H] +	
1c-2		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 [M+H]	
1c-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 362	
1c-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 355 [M+H] +	
1c-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H]	
1c-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 383 [M+H] +	
1c-7		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 404	
1c-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 398 [M+H]	
1c-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 427	

表 1c (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1c-10		H	HCl	無色結晶 融点: 211°C (分解) MS・APCI (m/z) : 307 [M+H]
1c-11		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 349
1c-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 377 [M+H] +
1c-13		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 349
1c-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 363 [M+H] +
1c-15		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365
1c-16		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 389 [M+H] +
1c-17		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI (m/z) : 279 [M+H] +
1c-18		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 293 [M+H] +

表 1c (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1c-19		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 307 [M+H] +
1c-20		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H] +
1c-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 321 [M+H] +
1c-22		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H] +
1c-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 357 [M+H] +
1c-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 357 [M+H] +
1c-25		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H] +
1c-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 362 [M+H] +
1c-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 376 [M+H] +
1c-28		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 363 [M+H] +
1c-29		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 395 [M+H] +

表 1c (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1c-30		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 321 [M+H] +	
1c-31		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H] +	
1c-32		H	HCl	褐色精製樹脂状 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H] +	
1c-33		H	HCl	淡褐色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H] +	
1c-34		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI (m/z) : 379 [M+H] +	
1c-35		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 351	
1c-36		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 351	
1c-37		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H] +	
1c-38		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 407 [M+H] +	
1c-39		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 351 [M+H] +	
1c-40		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 379 [M+H] +	

表 1c (続き)

実施例番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
1c-41		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 333 [M+H] +
1c-42		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 370 [M+H] +
1c-43		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 400 [M+H] +
1c-44		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 409 [M+H] +
1c-45		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 423 [M+H] +

表 1c (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1c-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 307 [M+H] +	
1c-47		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H] +	
1c-48		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 479 [M+H] +	
1c-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 498 [M+H] +	
1c-50		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 492 [M+H] +	
1c-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 492 [M+H] +	
1c-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 452 [M+H] +	

表 1 d

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 333 [M+H] +
1d-2		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 363
1d-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377
1d-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 [M+H] +
1d-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 347 [M+H] +
1d-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 361 [M+H] +
1d-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H] +
1d-8		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 403 [M+H] +
1d-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 405 [M+H] +
1d-10		H	フリー 一体	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 390

表 1 d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 390 [M+H] +
1d-12		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 390 [M+H] +
1d-13		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 446 [M+H] +
1d-14		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 348 [M+H] +
1d-15		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 376
1d-16		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 390 [M+H] +
1d-17		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 404 [M+H] +
1d-18		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 392 [M+H] +
1d-19		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 390 [M+H] +
1d-20		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 404

表 1d (続き)

実施例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 418	
1d-22		H	HCl	無色粉末	
1d-23		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 432	
1d-24		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 432	
1d-25		H	HCl	無色結晶 融点: 198°C付近から徐々に分解 MS・APCI (m/z) : 420 [M+H] +	
1d-26		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 426 [M+H] +	
1d-27		H	HCl	無色結晶 融点: 207-211°C MS・APCI (m/z) : 377 [M+H]	
1d-28		H	HCl	無色結晶 融点: 219°C (分解) MS・APCI (m/z) : 349 [M+H] +	
				メタンスルホン酸	無色結晶 融点: 217-218°C (分解)

表 1 d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1d-29		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H] +	
1d-30		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H] +	
1d-31		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 426 [M+H] +	
1d-32		H	HCl	無色結晶 融点 : 198-200°C (分解) MS・APCI (m/z) : 381 [M+H]	
1d-33		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 381 [M+H] +	
1d-34		H	2HCl	無色結晶 融点 : >300°C MS・APCI (m/z) : 382 [M+H] +	
1d-35		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 395	
1d-36		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 401	

表 1d (続き)

実施例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
1d-37		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 423
1d-38		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 429 [M+H] +
1d-39		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 451 [M+H] +
1d-40		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 424
1d-41		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H]
1d-42		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 458 [M+H]
1d-43		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 454
1d-44		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 425
1d-45		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 426 [M+H] +

表 1 d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
1d-46		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 492 [M+H] +	
1d-47		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 444 [M+H] +	
1d-48		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 438	
1d-49		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 466 [M+H]	
1d-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 494	
1d-51		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 437	
1d-52		H	マレイン酸	精製粉末 融点 : 180-183°C	
1d-53		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 465	
1d-54		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 521, 519	

表 1 d (続き)

実施例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
1d-55		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 484
1d-56		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 451
1d-57		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 460 [M+H] +
1d-58		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 416
1d-59		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 458
1d-60		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 452 [M+H]
1d-61		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 453 [M+H]
1d-62		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 458 [M+H]

表 1 d (続き)

実施例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
1d-63		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 455 [M+H]
1d-64		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 461 [M+H] +
1d-65		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 488 [M+H] +
1d-66		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 467 [M+H] +
1d-67		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 500 [M+H] +
1d-68		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 481 [M+H] +
1d-69		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 494 [M+H] +
1d-70		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 482 [M+H] +
1d-71		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 466 [M+H] +

表 1d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-72		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 467 [M+H] +
1d-73		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 472 [M+H] +
1d-74		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 514 [M+H] +
1d-75		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377
1d-76		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377
1d-77		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 484 [M+H]
1d-78		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 376
1d-79		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 420 [M+H] +
1d-80		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 419 [M+H]

表 1d (続き)

実施例番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
1d-81		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 524 [M+H] +
1d-82		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 453 [M+H] +
1d-83		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 411 [M+H] +
1d-84		H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 481 [M+H] +
1d-85		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 474 [M+H] +
1d-86		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 411 [M+H] +
1d-87		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 411 [M+H] +
1d-88		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 425 [M+H] +
1d-89		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 397 [M+H] +
1d-90		H	フリー 一体	無色固体 MS·APCI (m/z) : 460 [M+H] +
1d-91		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 425 [M+H] +

表 1d (続き)

実施例 番号	R^2-X-				物性値など
		R^1	塩		
1d-92		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H]	
1d-93		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 410	
1d-94		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 340 [M+H]	
1d-95		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H]	
1d-96		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H]	
1d-97		H	HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 385 [M+H]	
1d-98		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 382 [M+H]	
1d-99		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H]	

表 1d (続き)

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-100		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 346 [M+H]
1d-101		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 396 [M+H]
1d-102		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 341 [M+H]
1d-103		Me	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 363 [M+H]
1d-104		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 406 [M+H]
1d-105		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 448 [M+H]
1d-106		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 434 [M+H]
1d-107		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 468 [M+H]
1d-108		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 472 [M+H]
1d-109		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 471 [M+H]

表 1d (続き)

実施例番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
1d-110		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 439 [M+H] +
1d-111		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 425 [M+H] +
1d-112		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 453 [M+H] +
1d-113		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 454 [M+H] +
1d-114		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H] +
1d-115		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 480 [M+H] +
1d-116		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 452 [M+H] +
1d-117		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 424 [M+H] +
1d-118		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H] +
1d-119		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 478 [M+H] +
1d-120		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 494 [M+H] +

表 1d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-121		H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 410
1d-122		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 478 [M+H] +
1d-123		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 452 [M+H] +
1d-124		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 488 [M+H] +
1d-125		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 406 [M+H] +
1d-126		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H]
1d-127		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 467 [M+H]
1d-128		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 454 [M+H]
1d-129		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 474 [M+H]
1d-130		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 481 [M+H]

表 1d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-131		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 424 [M+H]
1d-132		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H]
1d-133		H	HCl	黃褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 467 [M+H]
1d-134		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 454 [M+H]
1d-135		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 474 [M+H]
1d-136		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 481 [M+H]
1d-137		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 424 [M+H]
1d-138		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H] +
1d-139		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 411 [M+H] +
1d-140		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H] +
1d-141		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 469 [M+H]

表 1d (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
1d-142		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 468 [M+H] +
1d-143		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 469 [M+H] +
1d-144		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 363 [M+H] +
1d-145		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 349 [M+H] +
1d-146		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 381 [M+H] +
1d-147		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 425 [M+H] +
1d-148		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 425 [M+H] +
1d-149		H	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 430 [M+H] +
1d-150		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 439 [M+H] +

表 1d (続き)

実施例番号	R ² -X-	R ¹	塩	物性値など
1d-151		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H] +
1d-152		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H] +

表 2

実施例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など	
2-1		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366	
2-2		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366	
2-3		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366	
2-4		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366	
2-5		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366	
2-6		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 371	
2-7		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 359	
2-8		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 347	

表 3

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
3-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 370 [M+H] +
3-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 370 [M+H] +
3-3		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 357 [M+H] +
3-4		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
3-5		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
3-6		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI (m/z) : 400 [M+H] +

表 3 (続き)

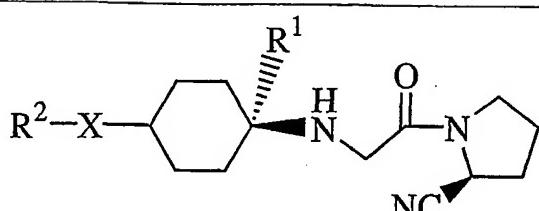
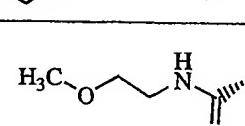
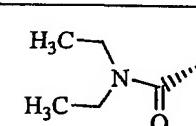
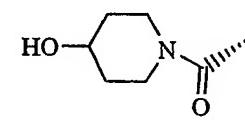
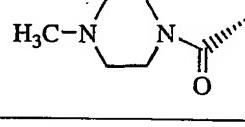
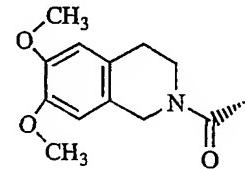
実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
3-7		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI (m/z) : 384 [M+H] +	
3-8		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 337 [M+H] +	
3-9		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H] +	
3-10		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 363 [M+H] +	
3-11		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 362 [M+H] +	
3-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 455 [M+H] +	

表 4

実施例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
4-1		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 391 [M+H] +
4-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 346 [M+H] +
4-3		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H] +
4-4		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 414 [M+H] +
4-5		H	HCl	無色粉末 融点: >300°C MS・APCI (m/z) : 347 [M+H] +
4-6		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 425 427 [M+H] +
4-7		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 393 [M+H] +
4-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 381
4-9		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 352 [M+H] +
4-10		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 391 [M+H] +
4-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 392 [M+H] +

表 4 (続き)

実施例番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など	
4-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 372 [M+H] +	
4-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 426 [M+H] +	
4-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 382 [M+H] +	
4-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 394 [M+H] +	
4-16		H	HCl	無色粉末 融点: 80°C ~ (分解) MS・APCI (m/z) : 348 [M+H] +	
4-17		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 414 [M+H] +	
4-18		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 391 [M+H] +	
4-19		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H] +	
4-20		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 297 [M+H] +	
4-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 325 [M+H] +	
4-22		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H] +	

表 4 (続き)

実施例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など	
				物性値など	
4-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 438 [M+H] +	
4-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 423 [M+H] +	
4-25		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 471 [M+H] +	
4-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367 [M+H] +	
4-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 351 [M+H] +	
4-28		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 399 [M+H] +	
4-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 414 [M+H] +	
4-30		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 429 [M+H] +	
4-31		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 444 [M+H] +	
4-32		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 486 [M+H] +	

表 5

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など	
				R ¹	物性値など
3-1		H	フリー 体	黄色結晶 融点：156-158°C	
3-2		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点：110-122°C	
3-3		H	フリー 体	無色結晶 融点：152-154°C	
3-4		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点：77-80°C	
3-5		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点：107-108°C	
3-6		H	フリー 体	黄色針状晶 融点：84°C～	
3-7		H	フリー 体	無色結晶 融点：128-129°C	
3-8		H	フリー 体	無色結晶 融点：140-141°C	
3-9		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点：116-118°C	
3-10		H	2HCl	無色結晶 融点：> 300°C	
3-11		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点：92-94°C	
3-12		H	フリー 体	褐色結晶 融点：120-123°C	

表 5 (続き)

参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
3-13		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 228, 226
3-14		H	フリー体	油状 MS・APCI (m/z) : 228, 226
3-15		H	フリー体	油状 MS・APCI (m/z) : 228, 226
3-16		H	フリー体	油状物
3-17		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 261
3-18		H	フリー体	油状 MS・APCI (m/z) : 221
3-19		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 218
3-20		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 218
3-21		H	フリー体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 239 [M+H] +
3-22		H	フリー体	黄色泡状物 MS・APCI (m/z) : 311 [M+H] +
3-23		H	フリー体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 312 [M+H] +
3-24		H	フリー体	無色油状物
3-25		H	フリー体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
3-26		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 269
3-27		H	フリ 一体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 259 [M+H] +
3-28		H	フリ 一体	油状 MS・APCI (m/z) : 250
3-29		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 236
3-30		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 234
3-31		H	フリ 一体	油状 MS・APCI (m/z) : 234
3-32		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 284
3-33		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 231
3-34		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 234
3-35		H	フリ 一体	淡褐色結晶 融点 : 99-102°C MS・APCI (m/z) : 216 [M+H]
3-36		H	フリ 一体	黄色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 234 [M+H]
3-37		H	フリ 一体	淡赤褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 296, 294 [M+H]
3-38		H	フリ 一体	淡赤褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 246 [M+H]

表 5 (続き)

参考例 番号	$R^1 - X - Y -$	R^2	塩	物性値など
3-39		H	フリー体	油状物
3-40		H	フリー体	油状物
3-41		H	フリー体	黄色結晶 融点 : 135-136.5°C
3-42		H	フリー体	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 242 [M+H] +
3-43		H	フリー体	黄色結晶 融点 : 81.5-83.5°C
3-44		H	フリー体	赤色液体 MS・APCI (m/z) : 266 [M+H]
3-45		H	フリー体	暗赤色粉末 MS・APCI (m/z) : 253 [M+H]
3-46		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 229, 227
3-47		H	フリー体	油状物
3-48		H	フリー体	粉末 MS・APCI (m/z) : 193
3-49		H	フリー体	油状物
3-50		H	フリー体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
3-51		H	フリー 体	無色油状物
3-52		H	フリー 体	無色油状物
3-53		H	フリー 体	黄色油状物
3-54		H	フリー 体	無色油状物
3-55		H	フリー 体	無色油状物
3-56		H	フリー 体	黄色油状物
3-57		H	フリー 体	無色泡状物
3-58		H	フリー 体	無色油状物
3-59		H	フリー 体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
4		H	フリー 体	淡黄色固体 融点：153-155°C
5-1		H	2HCl	黄色結晶 融点：219-222°C
5-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 217 [M+H] ⁺
5-3		H	2HCl	無色結晶 融点：215-218°C
5-4		H	2HCl	無色結晶 融点：245-250°C
5-5		H	2HCl	無色結晶 融点：303°C
5-6		H	2HCl	黄色結晶 融点：234-237°C
7-1		Me	フリー 体	無色結晶 融点：121-123°C
7-2		Me	フリー 体	黄色結晶 融点：164-166°C
7-3		Me	フリー 体	黄色結晶 融点：40-43°C
7-4		Me	フリー 体	淡黄色結晶 融点：147-148°C
7-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点：111-112°C
7-6		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点：121-124°C
7-7		Me	フリー 体	黄色結晶 融点：58-59°C

表 5 (続き)

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
7-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点 : 182-184°C
7-9		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点 : 76-79°C
7-10		CH ₂ OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI (m/z) : 267 [M+H] +
7-11		CH ₂ OH	2HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 247 [M+H] +
7-12		CH ₂ OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 267 [M+H] +
7-13		CH ₂ OH	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 247 [M+H] +
7-14		CH ₂ OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI (m/z) : 269 [M+H] +
7-15		CH ₂ OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 247 [M+H] +
7-16		CH ₂ OH	2HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 247 [M+H] +
7-17		CH ₂ OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 267 [M+H] +
7-18		CH ₂ OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI (m/z) : 267 [M+H] +

表 5 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
7-19		Me	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 207 [M+H] +
7-20		Me	フリー 体	粉末 MS・APCI (m/z) : 311
7-21		Me		
7-22		Me		
7-23		Me		
8-1		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 207 [M+H] +
8-2		H	フリー 体	無色結晶 融点 : 109-112°C
8-3		H	フリー 体	淡褐色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 207 [M+H] +
8-4		H	フリー 体	無色結晶 融点 : 85-87°C

表 6

参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
9-1		H	HCl	無色結晶 融点 : 271°C
9-2		H	HCl	無色結晶 融点 : 289°C
9-3		H	HCl	無色結晶 融点 : 253-254°C
9-4		H	HCl	淡黄色結晶 融点 : 230°C
9-5		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 70-72°C
9-6		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 58-59°C
9-7		H	HCl	無色結晶 融点 : 284°C (分解)
9-8		H	HCl	無色結晶 融点 : 279-280°C (分解)
9-9		H	HCl	無色結晶 融点 : 275°C (分解)
9-10		H	HCl	無色結晶 融点 : 275-276°C (分解)
9-11		H	HCl	無色結晶 融点 : 194°C
9-12		H	フリ 一体	淡黄色結晶 融点 : 222-223°C

表 6 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
9-13		H	フリ 一体	結晶 融点: 91-94°C MS・APCI (m/z) : 229, 227
9-14		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 229, 227
9-15		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 223
9-16		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 193
9-17		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 229, 227
9-18		H		
9-19		H	フリ 一体	油状物
9-20		H		
9-21		H		
9-22		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 240 (M + H) + +
9-23		H		
9-24		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 222
9-25		H	フリ 一体	油状
9-26		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 262, 260
9-27		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 194

表 6 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
9-28		H	フリ 一体	油状 MS・APCI (m/z) : 320
9-29		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 356, 354
9-30		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 270
9-31		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 243
9-32		H	フリ 一体	油状物
9-33		H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 237
9-34		H	HCl	無色結晶 融点 : 215-218°C MS・APCI (m/z) : 217 [M+H]
9-35		H	フリ 一体	黄色油状物
9-36		H	フリ 一体	黄色油状物
9-37		H	フリ 一体	黄色油状物
9-38		H	フリ 一体	無色油状物
9-39		H	フリ 一体	無色油状物
9-40		H	HCl	無色結晶 融点 : 253-254°C MS・APCI (m/z) : 231 [M+H]

表 6 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
9-41		H	HCl	薄緑色 融点: 270-285°C MS・APCI (m/z) : 235 [M+H]
9-42		H	HCl	無色結晶 融点: 283-284°C MS・APCI (m/z) : 297, 295 [M+H]
9-43		H	HCl	無色結晶 融点: 246-247°C MS・APCI (m/z) : 247 [M+H]
9-44		H	HCl	無色結晶 融点: 285-294°C MS・APCI (m/z) : 251 [M+H]
9-45		H	HCl	無色結晶 融点: >300°C MS・APCI (m/z) : 297, 295 [M+H]
9-46		H	フリ 一体	淡褐色半固形状物 MS・APCI (m/z) : 194 [M+H] IR (cm-1) : 3351
9-47		H	HCl	黄褐色結晶 融点: 238-240°C
9-48		H	HCl	淡褐色結晶 融点: 180°C (分解)
9-49		H	フリ 一体	
9-50		H	フリ 一体	
9-51		H	フリ 一体	
9-52		H	フリ 一体	
9-53		H	フリ 一体	

表 6 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
9-54		H	フリ 一体	
9-55		H	フリ 一体	
9-56		H	フリ 一体	
9-57		H	フリ 一体	
9-58		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 238 [M+H] +
9-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 218 [M+H] +
9-60		H	HCl	無色結晶 融点 : 234-235°C (分解)
9-61		H	HCl	無色結晶 融点 : 126°C
9-62		H	HCl	淡黄色結晶 融点 : 206-207°C (分解)
9-63		H	HCl	淡黄色結晶 融点 : 148-150°C (分解)
9-64		H	HCl	無色結晶 融点 : 189-191°C (分解)

表 6 (続き)

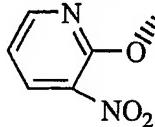
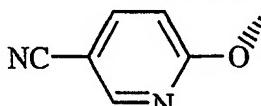
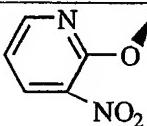
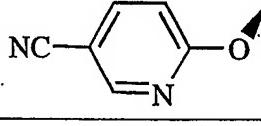
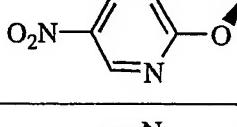
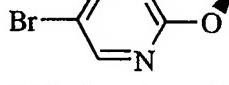
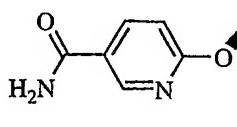
参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
10-2		Me	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 252 [M+H] ⁺
10-3		Me	フリ 一体	無色結晶 融点 : 73-76°C
10-4		Me	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 252 [M+H] ⁺
10-5		Me	フリ 一体	無色結晶 融点 : 88-89°C
10-6		Me	フリ 一体	無色結晶 融点 : 90-94°C
10-7		Me	フリ 一体	無色結晶 融点 : 97-100°C
10-8		Me	フリ 一体	無色結晶 融点 : 150-154°C

表 7

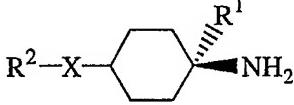
参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
				
11-1		H	HCl	無色固体 融点：150-153°C MS・APCI (m/z) : 247 [M+H] +
11-2		H	2HCl	無色結晶 融点：294-295°C
11-3		H	フリ 一體	無色結晶 融点：185.5-186°C
11-4		H	HCl	無色固体 融点：>300°C MS・APCI (m/z) : 219 [M+H] +
11-5		H	フリ 一體	無色固体 融点：163-166°C
11-6		H	フリ 一體	無色液体 MS・APCI (m/z) : 239 [M+H]
11-7		H	フリ 一體	無色液体 MS・APCI (m/z) : 262 [M+H]
11-8		H	フリ 一體	無色液体
11-9		H	フリ 一體	無色液体
11-10		H	フリ 一體	液体 MS・APCI (m/z) : 171 [M+H]

表 7 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
11-11		H	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 213
11-12		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 241 [M+H] +
11-13		H	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 213
11-14		H	HCl	無色液体 MS・APCI (m/z) : 227 [M+H] +
11-15		H	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 229
11-16		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 253 [M+H] +
11-17		H	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 143 [M+H] +
11-18		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 157
11-19		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 171
11-20		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 199
11-21		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 185
11-22		H	フリ 一体	無色結晶 融点: 142°C (分解) MS・APCI (m/z) : 199 [M+H] +

表 7 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
11-23		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 185
11-24		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 199
11-25		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H] +
11-26		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H] +
11-27		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 243 [M+H] +
11-28		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 215
11-29		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 215
11-30		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H] +
11-31		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 271 [M+H] +
11-32		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 243 [M+H] +
11-33		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 197 [M+H] +
11-34		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
11-35		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
11-36		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状

表 7 (続き)

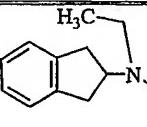
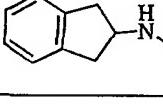
参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
11-37		H	フリー 一体	淡褐色樹脂状
11-38		H	フリー 一体	淡褐色樹脂状

表 8

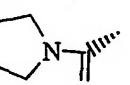
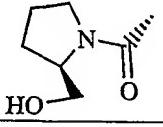
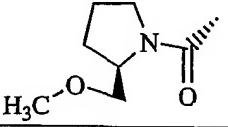
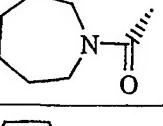
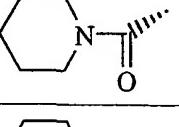
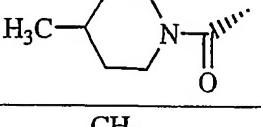
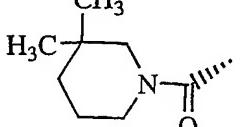
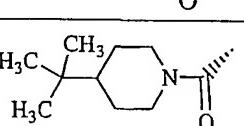
参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
12-1		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 197 [M+H] ⁺
12-2		H	フリー 体	無色液体
12-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 241
12-4		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 225 [M+H] ⁺
12-5		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 211 [M+H] ⁺
12-6		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 225 [M+H] ⁺
12-7		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 239 [M+H] ⁺
12-8		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 267 [M+H] ⁺

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
12-9		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 269 [M+H] +
12-10		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 254
12-11		H	HCl	無色油状 MS・APCI (m/z) : 254 [M+H] +
12-12		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 254 [M+H] +
12-13		H	HCl	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 310 [M+H] +
12-14		H	フリ 一体	無色固体 MS・APCI (m/z) : 240
12-15		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 254 [M+H] +
12-16		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 268 [M+H] +
12-17		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 256 [M+H] +
12-18		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 254 [M+H]
12-19		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 93-96°C
12-20		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 242-245°C

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
12-21		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 282 [M+H]
12-22		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 173-176°C
12-23		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 135-137°C
12-24		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 90-92°C
12-25		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 152-153°C
12-26		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 241 [M+H]
12-27		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 75-80°C
12-28		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 170-173°C
12-29		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 290 [M+H] +
12-30		H	HCl	淡褐色固体 融点 : 230-233°C
12-31		H	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI (m/z) : 246 [M+H] +
12-32		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 150-155°C

表 8 (続き)

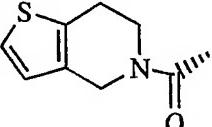
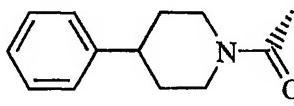
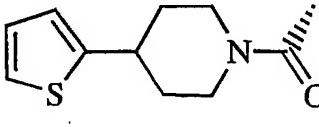
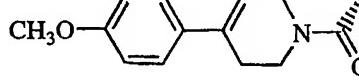
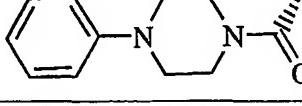
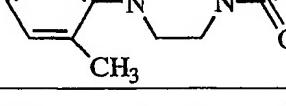
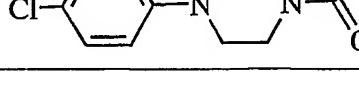
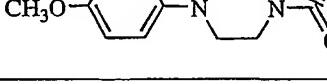
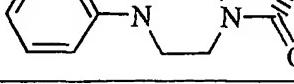
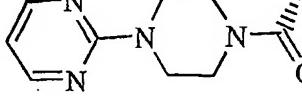
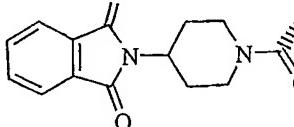
参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
12-33		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 65-69°C
12-34		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 166-170°C
12-35		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 293 [M+H] +
12-36		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 315 [M+H] +
12-37		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 185-189°C
12-38		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 302 [M+H]
12-39		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 131-132°C
12-40		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 81-83°C
12-41		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 185-189°C
12-42		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 290 [M+H] +
12-43		H	HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 356 [M+H] +

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
12-44		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 59-60°C
12-45		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 302
12-46		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 330 [M+H] ⁺
12-47		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 301
12-48		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 358
12-49		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 120-121°C
12-50		H	フリ 一体	淡黄色結晶 融点 : 119-120°C
12-51		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 144-145°C
12-52		H	フリ 一体	黃色結晶 融点 : 140-141°C
12-53		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 110-111°C
12-54		H	HCl	無色結晶 融点 : 97-°C MS・APCI (m/z) : 324 [M+H] ⁺
12-55		H	フリ 一体	無色固体 融点 : 245-248°C

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
12-56		H	フリ 一体	無色固体 融点: 202-205°C
12-57		H	フリ 一体	無色結晶 融点: 150-153°C
12-58		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 317 [M+H]
12-59		H	フリ 一体	無色結晶 融点: 158-162°C
12-60		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 319 [M+H]
12-61		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 325 [M+H] +
12-62		H	フリ 一体	無色結晶 融点: 148-150°C
12-63		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 331 [M+H] +
12-64		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 364 [M+H] +
12-65		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 345 [M+H] +
12-66		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 358 [M+H] +
12-67		H	フリ 一体	無色結晶 融点: 70°C

表 8 (続き)

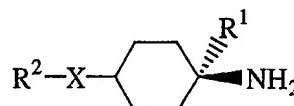
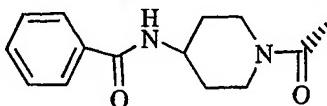
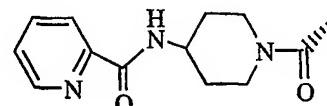
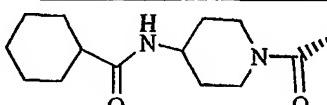
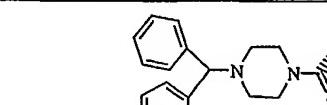
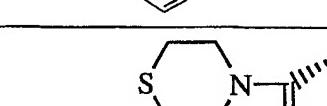
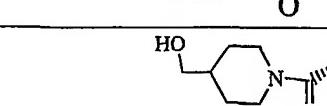
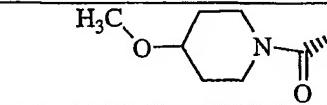
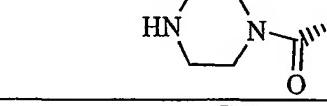
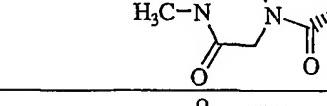
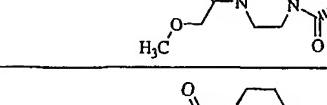
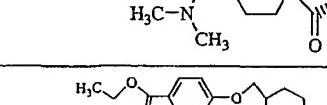
参考例 番号	R^2-X-	R^1	塩	物性値など
				
12-68		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 188-190°C
12-69		H	2HCl	無色結晶 融点 : 180°C (分解) MS・APCI (m/z) : 331 [M+H] +
12-70		H	フリ 一体	微褐色結晶 融点 : 214-216°C
12-71		H	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 378 [M+H] +
12-72		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H] +
12-73		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 241
12-74		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 241
12-75		H	フリ 一体	
12-76		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 240
12-77		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 284 [M+H] +
12-78		H	フリ 一体	淡黄色結晶 融点 : 99-104°C MS・APCI (m/z) : 283 [M+H] +
12-79		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 389 [M+H] +

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
12-80		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 317 [M+H] +
12-81		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 275 [M+H] +
12-82		H	フリ 一体	無色泡状物
12-83		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-84		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-85		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-86		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 275 [M+H] +
12-87		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 289 [M+H] +
12-88		H	HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 261 [M+H] +
12-89		H	HCl	無色固体 融点 : 277-279°C MS・APCI (m/z) : 324 [M+H] +
12-90		H	HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 289 [M+H] +
12-91		H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 274
12-92		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-93		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
12-94		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-95		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-96		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
12-97		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 152-153°C
13-1		H	フリ 一体	褐色油状物 MS・APCI (m/z) : 221 [M+H] +
13-2		H	フリ 一体	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 221 [M+H] +
13-3		H	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 237 [M+H] +
13-4		H	フリ 一体	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 226 [M+H] +
13-5		H	フリ 一体	褐色油状物 MS・APCI (m/z) : 240 [M+H] +
13-6		H	フリ 一体	褐色油状物 MS・APCI (m/z) : 227 [M+H] +
13-7		H	HBr	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 261 [M+H] +
13-8		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 204 [M+H]
13-9		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H]
13-10		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 238 [M+H]

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
13-11		H	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 249 [M+H]
13-12		H	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 246 [M+H]
13-13		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 194 [M+H]
13-14		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 210 [M+H]
13-15		H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 260 [M+H]
13-16		H	2 HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 205 [M+H]
13-17		Me	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 227 [M+H]
13-18		H	フリ 一体	無色半固形状 MS・APCI (m/z) : 270 [M+H]
13-19		H	フリ 一体	無色半固形状 MS・APCI (m/z) : 312 [M+H]
13-20		H	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 298 [M+H]
13-21		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 332 [M+H]
13-22		H	HCl	無色粉末 融点 : >300°C MS・APCI (m/z) : 336 [M+H]
13-23		H	HI	褐色粉末

表 8 (続き)

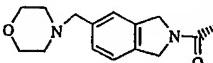
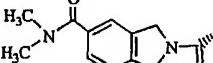
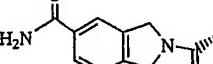
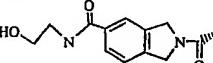
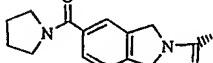
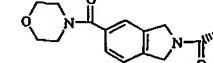
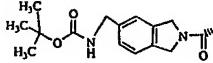
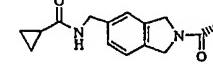
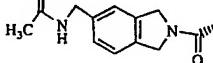
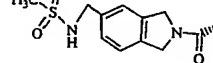
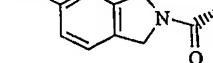
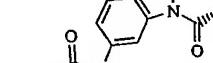
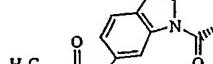
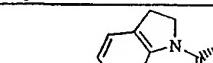
参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
13-24		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-25		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-26		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-27		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-28		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-29		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-30		H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-31		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 342 [M+H] +
13-32		H	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 315 [M+H] +
13-33		H	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 352 [M+H] +
13-34		H	HI	淡褐色粉末
13-35		H	フリ 一体	褐色油状物
13-36		H	フリ 一体	褐色油状物
13-37		H	フリ 一体	褐色油状物

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² —X—	R ¹	塩	物性値など
13-38		H	フリー 体	褐色油状物
13-39		H	フリー 体	褐色油状物
13-40		H	フリー 体	褐色油状物
13-41		H	フリー 体	
13-42		H	HI	褐色粉末
13-43		H	フリー 体	
13-44		H	フリー 体	
13-45		H	HI	褐色粉末
13-46		H	フリー 体	
13-47		H	フリー 体	無色結晶 融点: 199-202°C MS・APCI (m/z) : 332 [M+H] ⁺
13-48		H	フリー 体	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 275 [M+H] ⁺
13-49		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 332 [M+H] ⁺
13-50		H	フリー 体	無色粉末
13-51		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 332 [M+H] ⁺

表 8 (続き)

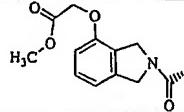
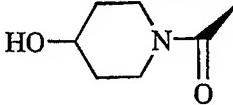
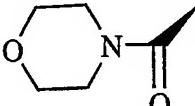
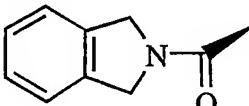
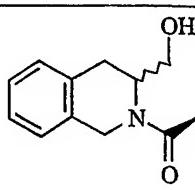
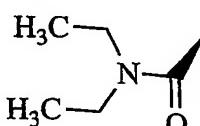
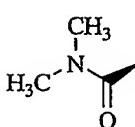
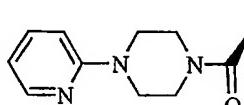
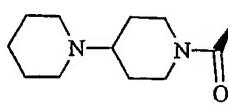
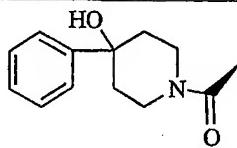
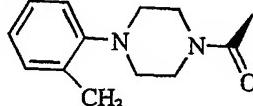
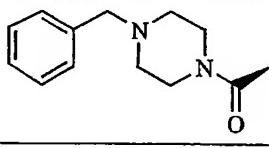
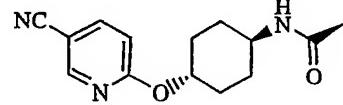
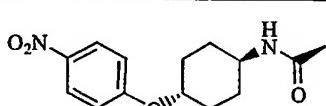
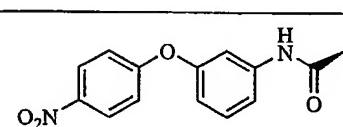
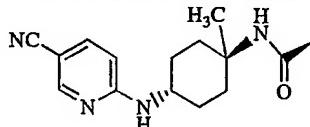
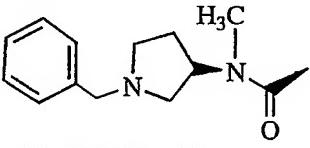
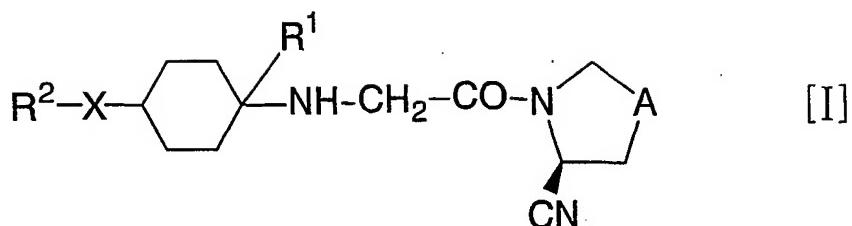
参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
13-52		H	フリー 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 333 [M+H] +
14-1		H	HCl	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 227 [M+H] +
14-2		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 213 [M+H] +
14-3		H	フリー 一体	淡赤色結晶 融点 : 144-145°C
14-4		H	フリー 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 289 [M+H] +
14-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 199 [M+H] +
14-6		H	フリー 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 171 [M+H] +
14-7		H	フリー 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 289 [M+H] +
14-8		H	2HCl	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 294 [M+H] +

表 8 (続き)

参考例 番号	$R^2 - X -$	R^1	塩	物性値など
14-9		H	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 303 [M+H] +
14-10		H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 302 [M+H] +
14-11		H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z)
14-12		H	フリ 一体	無色結晶 融点 : 188-193°C
14-13		H	フリ 一体	淡黄色結晶 融点 : 194-196°C
14-14		H	フリ 一体	微黄色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 356 [M+H] +
14-15		H	フリ 一体	微黄色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 356 [M+H] +
14-16		H	フリ 一体	褐色油状物 MS・APCI (m/z) : 316 [M+H] +

請求の範囲

1. 一般式〔I〕：



5 式中、Aは $-CH_2-$ 又は $-S-$ を表し、
 R^1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級
 アルコキシ低級アルキル基を表し、
 X は $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、又は $-CO-$ を表し、
 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、
 10 R^2 は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が
 (i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は
 (ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
 (2)置換されていてもよいアミノ基を表す、
 で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

15 2. R^2 が、
 (1)以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を有
 して置いてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環
 式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
 (2)以下のB群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基を有
 20 して置いてもよいアミノ基である請求の範囲第1項記載の化合物。

A群置換基：

ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；
 オキシジル基；アミノ基；カルバモイル基；アミノスルホニル基；低級アルキ
 ル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；低級アルコキカルボニル基；
 25 低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；

- 低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基；
低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基；
低級アルキルチオ基；
低級アルキルスルホニル基；
5 ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基；
ジ低級アルキルアミノカルボキシ基；
アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基；
10 モノもしくはジ置換アミノ基；
モノもしくはジ置換カルバモイル基；
置換もしくは非置換低級シクロアルキル基；
置換もしくは非置換低級シクロアルキル-CO-；
置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基；
15 置換もしくは非置換フェニル基；
置換もしくは非置換フェニル-O-；
置換もしくは非置換フェニル-CO-；
置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基；
置換もしくは非置換フェニル-O-低級アルキル基；
20 置換もしくは非置換フェニルスルホニル基；
置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基；
置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基；
置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基；
置換もしくは非置換二環式複素環基；
25 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基；
置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-；
置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-；
置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-低級アルキル基；および

置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基ー低級アルキル基。

B群置換基：

低級アルキル基；低級アルコキシ置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；カルボキシ低級アル基

5 ル基；

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基；

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基；

置換もしくは非置換フェニル基；

置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基；

10 置換もしくは非置換二環式炭化水素基；

置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基；

置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基ー低級アルキル基；および

置換もしくは非置換二環式複素環基ー低級アルキル基。

3. 「A群置換基から選択される置換基」が、モノもしくはジ置換アミノ低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基又はモノもしくはジ置換カルバモイル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものであり；

「A群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキルーCOー、置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、置換20 フェニル基、置換フェニルーOー、置換フェニルーCOー、置換フェニルー低級アルキル基、置換フェニルーOー低級アルキル基、置換フェニルスルホニル基、置換フェニル低級アルコキシ基、置換フェニル低級アルコキシカルボニル基、置換低級シクロアルケニル基、置換二環式複素環基、置換単環式5～6員複素環基、置換単環式5～6員複素環基ーOー、置換単環式5～6員複素環基ーCOー、置換单環式5～6員複素環基ーCOー低級アルキル基又は置換单環式5～6員複素環基ー低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および下記C群置換基から選択されるものであり；

「B群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニルー低級アルキル基、置換二環式炭化水素基、置換単環式5～6員複素環基、置換単環式5～6員複素環基ー低級アルキル基又は置換二環式複素環基ー低級アルキル基
5 であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものである請求の範囲第2項記載の化合物。

C群置換基：

低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級シクロアルキルカルボニル基；低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル基；
10 低級アルキルスルホニル基；ジ低級アルキル置換カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基；
置換もしくは非置換フェニル基；
置換もしくは非置換フェニル-O-；
置換もしくは非置換フェニル-CO-；
15 置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基；
置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基；
置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基；
置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基；
置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基-O-；
20 置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基-CO-；および
置換もしくは非置換単環式5～6員複素環基置換アミノ基；
(C群置換基において、置換フェニル基部分、又は置換単環式5～6員複素環基部分の置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、
低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および
25 低級アルコキシカルボニル基から選択されるものである)。

4. R²が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)～(iv)から選択される基

- (i) 炭素数 3～7 の単環式炭化水素基、
 (ii) 炭素数 9～11 の二環式炭化水素基、
 (iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～2 個の異項原子を含む単環式複素環基、および
 5 (iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の異項原子を含み 5～7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基；または
 (2) 置換されたアミノ基；
 である請求の範囲第 1 項～第 3 項のいずれか 1 項記載の化合物。
5. R^2 が、
 10 (1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロ
 15 リル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト
 20 ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーキドロアゼビニル基、パーキドロチアゼビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、
 25 ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である

請求の範囲第4項記載の化合物。

6. R²が、

(1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、

5 フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、
フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モル
ホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル
基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインド
リニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒド
10 ロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およ
びこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基で
あるか；または

(2) 置換されたアミノ基である

請求の範囲第5項記載の化合物。

15 7. R²が、

(1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモル
ホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニ
ル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又
20 は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である

請求の範囲第6項記載の化合物。

8. R²が、

(1) 下記A'群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を

25 有していてもよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモル
ホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニ
ル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又

は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) 下記B'群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である請求の範囲第1項～第3項のいずれか1項記載の化合物。

5 A' 群置換基：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基、モノもしくはジ置換カルバモイル基、

10 低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-、および

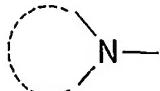
15 置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-。

B' 群置換基：

低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

9. Xが-N(R³)-又は-O-であり、R²が置換されていてもよい環式
20 基である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

10. Xが-CO-であり、R²が式：



で表される(1)置換されていてもよい单環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

25 11. Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

12. Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原

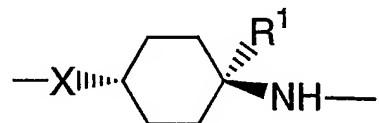
子である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

13. Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

14. Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子であり、
5 R²が置換されていてもよい環式基である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

15. Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原子であり、
R²が置換されたアミノ基である請求の範囲第1項～第8項のいずれか1項記載の化合物。

10 16. 下記部分構造：



を有する請求の範囲第1項～第15項のいずれか1項記載の化合物。

17. 以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる
塩：

15 (S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルア
ミノ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオ
キシ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)
20 シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シク
ロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ブロモ-2-ピリミジニ
ルオキシ)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

25 (S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ピリミジニルアミノカル
ボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - メトキシエチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - エチル - N - イソプロピルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

5 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (N - メチル - N - ブチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [(S) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

10 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (3 - カルバモイルピペリジンカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

15 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2 - イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

20 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [4 - (3 - ピリジルカルボニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (3 - テノイル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ} アセチルピロリジン;

25 (S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ} アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 2, 6 - ジメチルモルホリノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (5 - ニトロ - 2 - イソインド

リニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (ピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - カルバモイルピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1 - インドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (2, 3 - ジヒドロー 1H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 2 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - [4 - (2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (シス - 3, 5 - ジメチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (4 - シクロヘキシルカルボニルアミノピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - {トランス - 4 - [4 - (N - フェニルカルバモ

イル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシリアミノ} アセチルピロリジン;

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

5 (S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-(2-チエニル) ピペリジノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1, 1-ジオキソパーヒドロ-1, 4-チアジン-4-イルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルピロリジン;

10 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン;

(R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン;

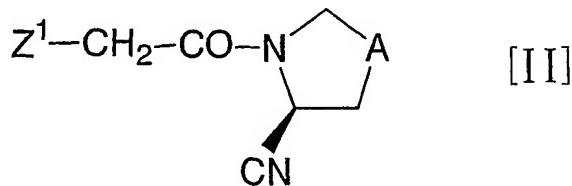
(R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン;

(R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン;

(R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(モルホリノカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン; および

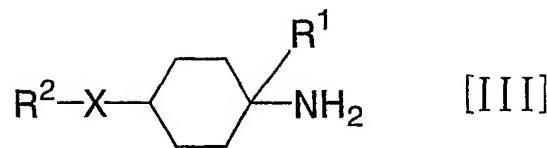
20 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシリアミノ] アセチルチアゾリジン。

18. 一般式 [II] :



式中、 Aは-CH₂-又は-S-を表し、 Z¹は反応性残基を表す、

25 で示される化合物と、一般式 [III] :



式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

X は $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{CO}-$ を表し、

5 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

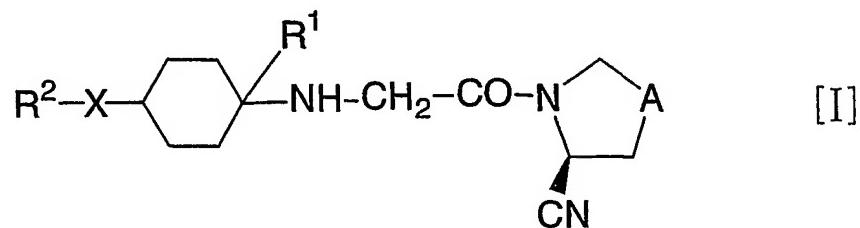
R^2 は（1）置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

（i）単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は

（ii）単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

（2）置換されていてもよいアミノ基を表す、

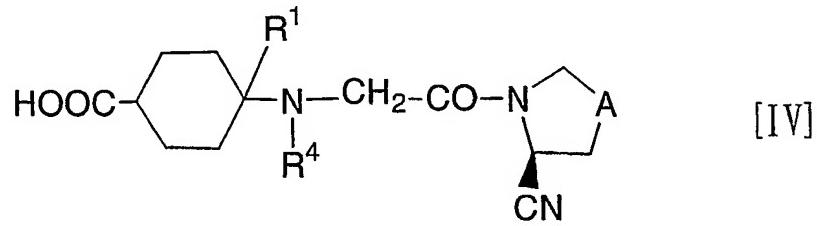
10 で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式〔I〕：



式中、 R^1 、 R^2 及び A は前記と同一意味を有する、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。

15 19. 一般式〔IV〕：



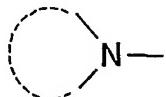
式中、 A は $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ を表し、

R^1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、 R^4 はアミノ基の保護基を表す、

20 で示される化合物又はその塩を、一般式〔V〕：

$R^{21}-H$ [V]

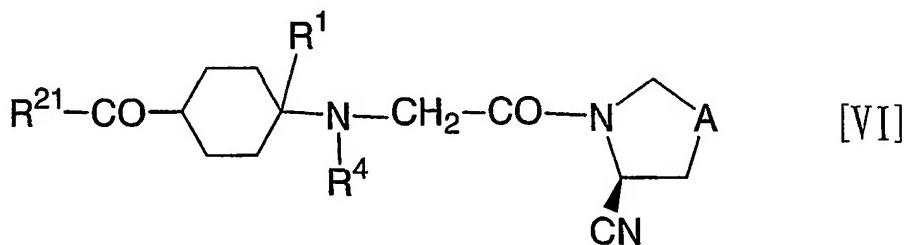
式中、 R^{21} は、式：



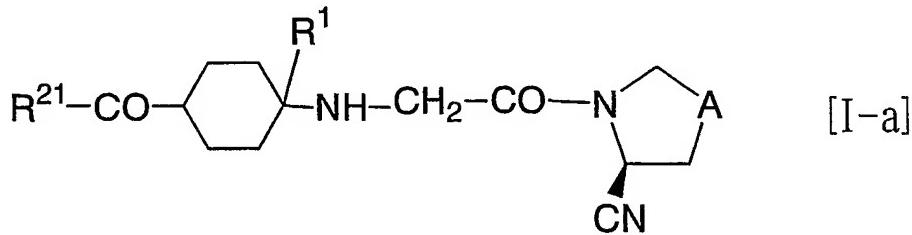
5

で示される（1）置換されていてもよい单環、二環もしく
は三環式含窒素複素環基、又は（2）置換されていてもよいアミノ基
を表す、

で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式 [VI]



式中、 R^1 、 R^4 、 R^{21} 及びAは前記と同一意味を有する、
で示される化合物又はその塩を得、ついでアミノ基保護基 R^4 を除去し、所望
10により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、
一般式 [I-a]



- 式中、 R^1 、 R^{21} 及びAは前記と同一意味を有する、
で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。
- 15 20. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物を用いて、
ジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法。
21. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物の有効量
を、患者に投与することからなる疾患の治療又は予防方法。
22. 該疾患が、ジペプチジルペプチダーゼIV活性の阻害により病態の改
善が見込まれる疾患である請求の範囲第21項記載の治療又は予防方法。

23. 該疾患が、糖尿病である請求の範囲第21項記載の治療又は予防方法。
24. 該疾患が、2型糖尿病である請求の範囲第21項記載の治療又は予防方法。
25. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物の、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としての使用。
5
26. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物の医薬活性成分としての使用。
27. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物の、医薬の製造のための使用。
10
28. 該医薬が、ジペプチジルペプチダーゼIV活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第26項又は第27項記載の使用。
29. 該医薬が、糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第26項又は27項記載の使用。
15
30. 該医薬が、2型糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第26項又は第27項記載の使用。
31. 請求の範囲第1項～第17項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
32. ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬である請求の範囲第31項記載
20の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/12, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/12, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6110949 A (Novartis AG), 29 August, 2000 (29.08.00), the whole document (Family: none)	1-19,27-32
A	US 6011155 A (Novartis AG), 04 January, 2000 (04.01.00), the whole document & US 6124305 A	1-19,27-32

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
01 November, 2001 (01.11.01)Date of mailing of the international search report
13 November, 2001 (13.11.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

Continuation of A.

31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55,
31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07K277/06, 277/42,
277/82, A61P43/00, 3/10,

Continuation of B.

31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55,
31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07K277/06, 277/42,
277/82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 20-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20-26 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int cl' C07D 207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/1
 2, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 4
 17/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int cl' C07D 207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/1
 2, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 4
 17/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6110949 A (Novartis AG) 29. 8月. 2000 (29. 08. 00) 文献全体 (ファミリーなし)	1-19, 27-32
A	US 6011155 A (Novartis AG) 4. 1月. 2000 (0 4. 01. 00) 文献全体 & US 6124305 A	1-19, 27-32

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 11. 01

国際調査報告の発送日

13.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

内藤 伸一



4 P	8615
-----	------

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

A. の続き

, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/
454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55, 31/541, 31
/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/4
1, 31/4155, C07D277/06, 277/42, 277/82, A61P43
/00, 3/10,

B. の続き

, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/
454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55, 31/541, 31
/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/4
1, 31/4155, C07D277/06, 277/42, 277/82

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 20-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 20-26 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

訂正版

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/30891 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/12, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55, 31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07D 277/06, 277/42, 277/82, A61P 43/00, 3/10

(21)国際出願番号: PCT/JP01/08803

(22)国際出願日: 2001年10月5日 (05.10.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2000-308528 2000年10月6日 (06.10.2000) JP
特願2000-312562 2000年10月12日 (12.10.2000) JP
特願2001-099251 2001年3月30日 (30.03.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏

(MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南三郎 (KAWANAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒336-0024 埼玉県さいたま市根岸2-10-10 Saitama (JP). 彦田匡毅 (HIKOTA, Masataka) [JP/JP]; 〒353-0007 埼玉県志木市柏町2丁目16番19号 Saitama (JP). 松本 健 (MATSUMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒336-0011 埼玉県さいたま市高砂3-3-10-1203 Saitama (JP). 荒川健司 (ARAKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0909 埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2-3-2-211 Saitama (JP).

(74)代理人: 弁理士 津国 雄 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

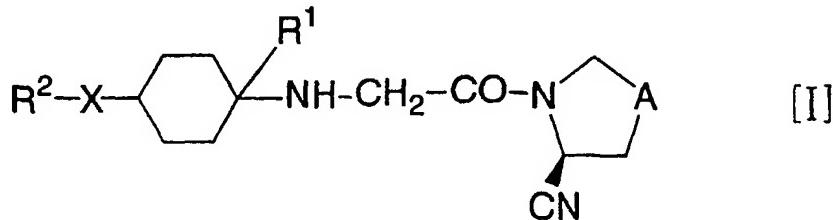
(48)この訂正版の公開日: 2002年5月16日

[続葉有]

(54)Title: ALIPHATIC NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

(54)発明の名称: 脂肪族含窒素五員環化合物

WO 02/30891 A1



(57)Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I] or pharmaceutically acceptable salts thereof; a process for the preparation of the compounds or the salts; and pharmaceutical compositions containing the compounds or the salts as the active ingredient: [I] wherein A is CH₂- or S-; R¹ is hydrogen, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, or lower alkoxy-lower alkyl; X is N(R³)-, -O-, or CO-; R³ is hydrogen or lower alkyl; and R² is an optionally substituted cyclic group or optionally substituted amino.

[続葉有]



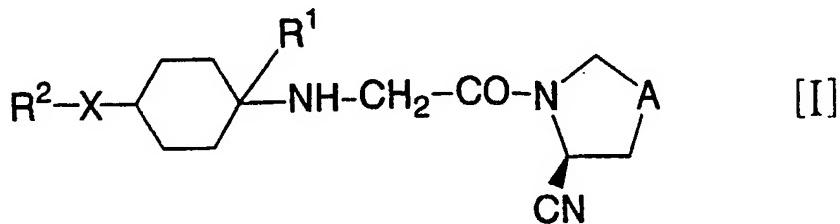
(15) 訂正情報:

PCTガゼットセクションIIのNo.20/2002(2002年5月16日)を参照

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下式〔I〕：



式中、Aは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ を表し、

R^1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、
 X は $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{CO}-$ を表し、

R^3 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^2 は（1）置換されていてもよい環式基、又は

（2）置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩、前記化合物の製造方法並びに前記化合物を有効成分とする医薬組成物を開示する。